INSTITUTUL DE MEDICINA SI FARMACIE - IASI -
CATEDRA DE FIZIOLOGIE

I. HAULICA, N. CARARE, C. ROTARU

in colaborare cu:

D. BRĂNISTEANU
A. CRINGU
GH. PETRESCU
A. STRATONE
FL. TOPOLICEANU
I. BORDEA
S. SLATINEANU

ELEMENTE DE FIZIOLOGIE

FASCICOLA III

1978

Pag.

TABLA DE MATERII

Pag.



Pag.

GLANDELE ENDOCRINE

Glandele endocrine sînt glande a cărer produşi de secreţie se varsă direct în umorile organismului în vederea transportării lor pe cale sanghină şi influenţării în sens stimulator sau inhibitor a organelor ţintă, plasate de regulă, la distanţă de teritoriul secretor. Ca teritorii efectoare, secretoare de substanţe biologic active denumite hormoni (de la grecescul hormao = a stimula), ele participă alături de mediatorii chimici, catabeliţi şi ioni la reglarea umorală a tutuor funcţiilor somato-vegetative ale organismului.

Ideia existenţei unor glande cu secreţie internă aparţine lui Cl.Bernard (1855), care a constatat prin dozări comparative de glucoză în sîngele recoltat din vena portă şi venele suprahepatice că ficatul lansează mari cantităţi de glucoză în sînge. De la funcţia glicosecretoare a ficatului s-a trecut la generalizarea fenomenului, emiţîndu-se ipoteza că în afara glandelor care-şi revarsă produşii de secreţie la exterior prin canale diferenţiate, există o altă categorie de teritorii secretoare, a căror secreţii sînt preluate şi vehiculate în întregul organism de către medicul intern O astfel de substanţă a fost pusă în evidenţă de Vulpian (1856) în sîngele efluent suprarenal cu ajutorul perclorurei de fier. In prezenţa acesteia, sîngele recoltat în vena suprarenală se colora în verde, datorită nucleului pirocatehinic al adrenalinei secretate de glanda medulo-suprarenală. Ulterior, Lancereaux (1877) atrage atenţia asupra rolului endocrin al pancreasului, iar Brown Séquard (1889-189o) atribuie rol de glande cu secreţie internă hipofizei şi gonadelor. El este dealtfel printre primii care demonstrează rolul stimulant al extractelor testiculare asupra gonadelor masculе, comportamentului sexual şi activităţii psiho-somatice în general.

Denumirea de hormon dată iniţial substanţelor secretate de glandele endocrine apare în fiziologie în 19o2, cu ocazia cercetărilor lui Bayliss şi Starling privind reglarea secreţiei pan-

creatice de către secretina duodenală, transportată pe cale sanghină la nivelul acinilor pancreatici.

Noţiunea de hormon a fost extinsă ulterior şi la mediatorii chimici, denumiţi impropriu neurohormoni, precum şi la o serie de substanţe rezultate din metabolismul tisular, cunoscute actualmente sub numele generic de hormoni locali, cum sînt histamina, serotonina, plasmakinele, prostaglandinele, sistemul renină-angiotensină şi chiar bioxidul de carbon (hormon respirator). Contrar produşilor de secreţie ai glandelor endocrine, hormonii locali acţionează la locul de formare, participînd ca factori de autoreglare locală a diverselor forme de activitate tisulară.

In scop didactic, limităm conţinutul noţiunii de hormon la produşii de secreţie ai celor opt glande endocrine, precizînd că după structura chimică, aceştia pot fi împărţiţi în : hormoni de natură sterolică (hormonii corticosuprarenali şi sexoizi),polipeptidică (hormonii hipofizari, pancreatici şi paratiroidieni) şi aminoacidică (hormonii tiroidieni şi medulosuprarenalieni). Pe plan funcţional, implicaţiile normale şi patologice ale glandelor cu secreţie internă au fost puse în evidenţă prin observaţii clinice verificate pe animale de laborator, la care s-au urmărit atît consecinţele exciziei chirurgicale a acestora cît şi efectele administrării extractelor glandulare respective. Majoritatea hormonilor ca primi mesageri, acţionează la nivel celular prin cel de al doilea mesager AMP clinic, aşa cum se va vedea în cazul glucagonului.

Pancreasul endocrin

In afara secreţiei acinoase exocrine, reprezentată de fermenţii pancreatici indispensabili digestiei intestinale (tripsină, amilază, lipază), pancreasul îndeplineşte un important rol endocrin. Dualitatea sa funcţională a fost stabilită în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, la scurt timp după ce Lancereaux (1877) a semnalat prezenţa unor leziuni pancreatice la pacienţii cu boala zahărului. Pornind de la această observaţie, Mehring şi Minkowski (1889) realizează la cîine un tablou clinic şi umoral similar cu cel din diabetul zaharat uman prin pancreatectomie parţială sau

totală. La rîndul său, Laguesse (1893) aduce argumente morfologice în favoarea participării insulelor Langerhans (1869) la producerea secreției endocrine pancreatice, pe care Meyer o denumește sugestiv insulină, cu mult înainte de a fi fost izolată. Extragerea și izolarea sa din pancreasul de bovidee a fost realizată în 1922 de către Collip, Banting și Best la cîteva luni după ce Paulescu (1921) i-a semnalat prezența în extractele pancreatice. In 1926, Abel și colab. au obținut-o sub formă cristalizată, în 1955 Langer a stabilit structura chimică a acesteia, iar în 1966, Kung Yueh-Ting a preparat prima insulină sintetică.

Problema rolului endocrin al pancreasului s-a complicat însă din 1930 încoace, cînd Burger (1930-1935) atrage atenția asupra factorului hiperglicemiant pancreatic denumit glucagon sau H.G.F. (hiperglicemic-glicogenolitic-factor). Cercetările care au urmat precizînd acțiunea antagonistă față de insulină a acestuia, au întregit tabloul participării pancreatice la reglarea hormonală a echilibrului glicemic.

Date morfo-funcționale

Ca structuri secretoare de hormoni pancreatici, insulele Langerhans în număr de 20-30 insule/mm^3 reprezintă aproximativ 1-2 % din greutatea întregului pancreas (1-2 milioane). Ele conțin 6 tipuri de celule, concentrate în regiunea capului pancreatic din care primele trei (alfa, beta și gama) asigură funcția endocrină a pancreasului.

Celulele alfa voluminoase constituie 20 % din totalul insulelor și sînt sediul proceselor de secreție a glucagonului. Celulele beta sînt mai mici dar mai numeroase (75 % din insule) și secretă insulina. In timp ce granulele alfa sînt insolubile în alcool, conținutul granular al celulelor beta se solubilizează cu ușurință în soluțiile hidro-alcoolice. Primele sînt distruse de cobalt, iar cele aparținînd tipului beta sînt degradate ireversibil de aloxan . Diabetul aloxanic este dealtfel, frecvent utilizat ca model experimental în cercetările de diabetologie.

La rîndul lor, celulele gama negranulate par a îndeplini rol de elemente precursoare ale celulelor alfa și beta. Dintre celelalte tipuri de celule, care nu depășesc 5 % doar celulele

delta conțin urme de gastrină (Lomsky și colab.1969).

Diabetul experimental realizat prin extirparea pancreasului se însoțește de profunde dereglări metabolice reprezentate de hiperglicemie, glicozurie, hiperazotemie, hiperlipemie, cetonemie, slăbire pronunțată, scăderea pH-ului și rezervei alcaline, dereglări ce se întîlnesc la majoritatea diabeticilor. Extractele pancreatice, ca și tratamentul de substituție cu insulină amendează dezechilibrele umorale și nutriționale create de perturbarea metabolismului glucidic, lipidic și protidic în lipsa insulelor Langerhans.

1. Insulina își datorează numele originii sale anatomice, insulare. Ea este un polipeptid format din 51 aminoacizi dispuși în două lanțuri peptidice unite prin două punți disulfidice. Lanțul peptidic A conține 21 aminoacizi, din care două molecule de cisteină reunite între ele printr-o punte -S-S-.

Lanțul peptidic B este constituit din 30 aminoacizi cu cîte o moleculă de cisteină în poziția 7 și 19.

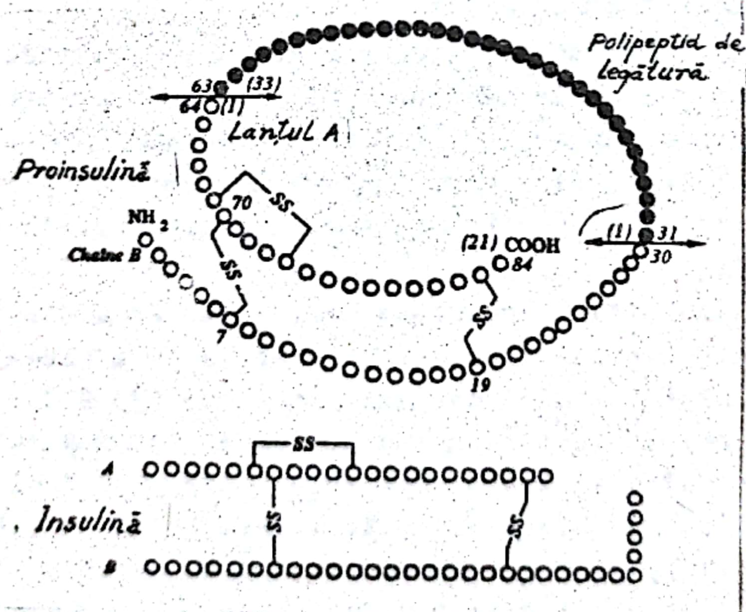


Fig.1

Cele două lanțuri sînt legate prin punțile disulfidice de la nivelul lui A_7-B_7 și A_{20}-B_{19}. Ruptura acestor punți duce la

dispariţia acţiunilor metabolice ale insulinei. Greutatea sa moleculară (g.m.) de ansamblu este de aproape 6000, mai exact 5734. In soluţii, insulina formează cu ionii metalici agregate moleculare cu g.m. mai mare (12.000 sau chiar 36.000) şi rezorbţie mai lentă.

In vivo, celulele betainsulare sintetizează hormonul activ dintr-un precursor denumit preinsulină, constituit din 84 aminoacizi. Sub influenţa unei proteaze celulare specifice de tip tripsinic, acesta este clivat la două nivele, liberînd lanţurile A şi B ale insulinei şi un polipeptid de joncţiune inactiv. Mici diferenţe în secvenţa aminoacizilor din structura proteică a insulinei pot apare de la o specie la alta fără afectarea acţiunilor sale hormonale. Singurul risc îl constituie proprietăţile antigenice, producătoare de anticorpi specifici inactivanţi ai insulinei injectate. In condiţii normale inactivarea se realizează cu ajutorul unei insulinaze hepatice, renale sau musculare care reduce la jumătate activitatea insulinei circulante în aproximativ 40 min.

<u>Acţiunile insulinei</u> se adresează în primul rînd metabolismului glucidic. La cîteva minute după administrarea intravenoasă a acestaia se produce o scădere brutală a concentraţiei glucozei din sînge. Efectele hipoglicemiante ale insulinei se datoresc creşterii consumului de glucoză la nivel celular pe de o parte şi intensificării procesului de transformare şi depozitare în ţesuturi sub formă polimerizată de glicogen pe de altă parte. Tesutul muscular şi ficatul, ca principale organe de depozit, conţin în primul caz 200-300 g de glicogen, iar în cel de al doilea între 50 şi 150 g.

Captarea şi utilizarea glucozei de către muşchiul izolat creşte în prezenţa insulinei. Mai dificilă de pus în evidenţă este acţiunea directă a acesteia la nivelul ficatului. La animalul pancreatectomizat, rezervele hepatice de glicogen scad chiar în condiţiile hiperglicemiei. Adausul de insulină restabileşte conţinutul în glicogen al ficatului, reducînd debitul hepatic al glucozei (ficatul eliberează mai puţină glucoză decît primeşte).

Intensificarea glicogenopexiei musculare şi hepatice, dublată de catabolismul crescut al glucozei, contribuie la realizarea hipoglicemiei insulinice.

In prezenţa insulinei, aproximativ o treime din glucidele

alimentare sînt convertite în lipide (acizi grași și glicerol) prin intermediul plăcii turnante, a metabolismului intermediar, reprezentate de acetilcoenzima A. Cupele de ficat provenind de la șobolanii diabetici nu încorporează acetatul în lanțul acizilor grași. Adausul de insulină stimulează sinteza acestora in vitro, crescînd cîtul respirator ca urmare a utilizării glucozei la sinteza de lipide.

In lipsa insulinei și a metabolizării normale a glucozei, se produce intensificarea compensatoare a consumului de lipide. Catabolizarea exagerată a lipidelor prin beta-oxidare favorizează sinteza de corpi cetonici și colesterol, prezenți în cantități crescute în sîngele diabeticilor. Administrarea insulinei restabilind metabolismul glucidic, acționează indirect asupra catabolismului lipidic, în sensul frînării sale și activării proceselor de biosinteză a acizilor grași pe seama consumului crescut de glucoză. De aici, utilizarea insulinei în cura de îngrășare.

Paralel cu efectele hipoglicemiante și de activare a formării de lipide, insulina afectează substanțial și metabolismul proteic. In acest sens pledează atît proteoliza exagerată de la diabetici cît și stimularea sintezei proteice de către insulină. Dispariția metioninei marcate din plasma diabeticilor se face mai lent decît la normali, iar insulina activează captarea acesteia de către țesutul muscular. Acțiunea insulinei asupra sintezei proteice ridică problema rolului său eventual în creștere. Intre principalul factor stimulator al creșterii-hormonul somatotrop și insulină pare să existe o sinergie funcțională, sugerată de efectele cumulative asupra anabolismului proteic.

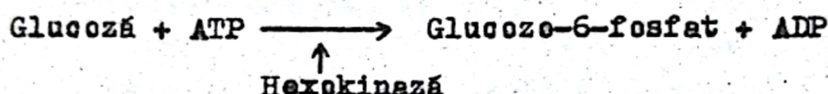
Activînd atît procesele de stocare a glucozei sub formă de glicogen cît și de sinteză a lipidelor și proteinelor pe seama glucidelor alimentare, insulina deține alături de alți hormoni anabolizanți un important rol fiziologic în creșterea rezervelor energetice potențiale, pe care organismul le va putea utiliza în funcție de necesități, în scop plastic, energetic sau funcțional.

<u>Mecanismul de acțiune</u> a insulinei asupra celor trei metabolisme este complex și diferă de la un țesut la altul. Dintre nu-

meroasele teorii emise, două au intrat în literatură pe baza unui număr mare de date experimentale.

Prima pune efectele metabolice ale insulinei pe seama acţiunii sale asupra activităţii hexokinazei, iar cea de a doua le atribuie creşterii permeabilităţii celulare.

- Teoria hexokinazei emisă de Cori (1945-1950) postulează că insulina intervine în faţa iniţială a metabolismului glucozei, de formare a glucozo-6-fosfatului cu participarea hexokinazei. Reacţia pe care ar favoriza-o insulina ar fi următoarea :



In favoarea afectării specifice a degradării glucozei pledează faptul că animalul diabetic metabolizează fructoza, lactatul sau piruvatul, dar nu şi glucoza. Fenomenul apare şi in vitro pe secţiuni de ficat provenite de la animale diabetice.

Interacţiunea dintre insulină şi hexokinază nu pare a fi directă, ci mediată de o antihexokinază, ale cărei proprietăţi inhibitorii ar fi blocate în prezenţa hormonului pancreatic. Indepărtarea activităţii antihexokinazei sanghine ar face posibilă activarea metabolizării glucozei de către hexokinază.

- Teoria permeabilităţii membranare elaborată de Levine (1949-1950) susţine că principala acţiune a insulinei constă în creşterea permeabilităţii celulare la glucoză. Debitul de captare şi utilizare a glucozei de către diferite tipuri de celule apare crescut sub influenţa insulinei atît in vivo cît şi in vitro.

In timp ce unii autori presupun existenţa unui mesager intracelular specific insulinei, alţii admit participarea AMP-ciclic ca principal mediator biochimic al acţiunilor sale anabolizante. Intr-adevăr în afara creşterii concentraţiei glucozei intraxelulare pentru glicogeneză şi lipogeneză, insulina provoacă şi scăderea AMP-ciclic din celulă. Creşterea acestuia pare a fi mai mult sau mai puţin specifică hormonilor catabolizanţi (glucagon, adrenalină, ACTH etc.). Inhibarea sa de către insulină comutează metabolismul celular de tip catabolic spre reacţii anabolice de

sinteză şi stocaj.

Efectele membranare şi enzimatice "de profunzime" ale insulinei se completează, realizînd răspunsul unitar al celulei. Cele două teorii, punînd accentul pe unul sau altul din efectele insulinei la nivel celular, de fapt se întregesc. Permeabilizarea membranei pentru glucoză, rezultată din contactul insulinei cu receptorul membranar, este urmată de activarea oxidării şi utilizării sale în procesele de glicogeneză, lipogeneză şi sinteză proteică, cu ajutorul unui echipament enzimatic diferenţiat. Hexokinaza şi adenilciclaza membranară implicată în sinteza de AMP ciclic sînt doar două din numeroasele enzime interesate în acţiunea hipoglicemiantă a insulinei.

Insulinosecreţia si reglarea sa

Cu ajutorul unor metode din ce în ce mai perfecţionate, s-a putut stabili secreţia de fond şi de necesitate a insulinei. La om, secreţia de bază variază între o,oo5 şi o,o35 unităţi/kg/h. Insulinemia normală la subiectul flămînd se situează în jurul a 2o microunităţi pe ml. de plasmă. Secreţia zilnică este de aproximativ 4o unităţi, cu variaţii mari în plus sau în minus, în funcţie de aportul alimentar de glucide.

Dozarea insulinei din sînge se poate face fie cu metode biologice, fie radioimunologic. Primele obiectivează prezenţa acesteia prin acţiunile metabolice pe care le exercită asupra unor preparate biologice adecvate ca : - efectul hipoglicemiant pe şobolanul cu diabet aloxanic, hipofizectomizat şi suprarenalectomizat ; - captarea şi utilizarea glucozei de către diafragmul sau ţesutul adipos periependimar de şobolan etc.

Metodele biologice permit identificarea unor concentraţii de lo-loo microunităţi de insulină /ml. Tehnicile radioimunologice sînt mai sensibile, decelînd cantităţi mici, de sub o microunitate pe ml. La baza determinării radioimunologice a insulinei stau proprietăţile sale antigenice semnalate de Berson şi Yalow (1956). Plasma diabeticilor trataţi cu insulină de porc conţine anticorpi antiinsulinici, ce pot fi saturaţi cu hormonul radioactiv, a cărui grad de dislocare de către insulina prezentă în plasma cercetată

permite stabilirea concentrației sale în proba respectivă. Pe acest principiu se bazează dealtfel dozarea tuturor hormonilor cu structură peptidică, prevăzuți cu proprietăți antigenice.

Cantitatea de insulină necesară scăderii glicemiei la 0,45 g %o la iepurele de 2 kg în inaniție de 24 ore poartă numele de unitate fiziologică. Unitatea clinică reprezintă 1/3 din unitatea fiziologică. Etalonul internațional de insulină conțin 22 u pe mg de substanță activă.

Conținutul în insulină a sîngelui depinde nu numai de capacitatea secretorie a insulelor Langerhans, ci și de dispariția sa prin utilizare sau degradare la nivel tisular. Insulina marcată cu I_{131} a fost regăsită în mușchi, tubii renali și mai ales în ficat, unde este inactivată cu ajutorul insulinazei prin ruperea punților disulfidice.

Debitul insulinosecreției este adaptat în permanență la conținutul glucozei sanghine în așa fel încît menține glicemia constantă de 1 g %o. Creșterea glucozei din sînge determină stimularea secreției de insulină și invers, în vederea restabilirii echilibrului glicemic. Reacțiile pancreatice corectoare se produc prin două mecanisme :

- prin acțiunea directă a glucozei sanghine asupra celulelor betainsulare secretoare de insulină ;
- prin mecanism neuroreflex, cu participarea centrilor nevraxiali și nervilor insulinosecretori.

Reglarea directă este mai importantă decît cea reflexă. Ea ține de marea sensibilitate a insulelor pancreatice față de glucoză.

Transplantarea pancreasului în regiunea gîtului la nivelul vaselor carotido-jugulare reduce hiperglicemia cîinelui diabetic și nu provoacă hipoglicemie la animalul normal, deși i se dublează țesutul secretor pancreatic. Secreția de insulină se adaptează deci la conținutul în glucoză a sîngelui în afara oricărei participări nervoase, pe cale exclusiv umorală. In afara glucozei, alți produși de digestie ca aminoacizii și acizii grași sînt capabili să stimuleze secreția de insulină. Insuși insulinemia este un factor de autoreglare a insulinosecreției prin feed-

back negativ.

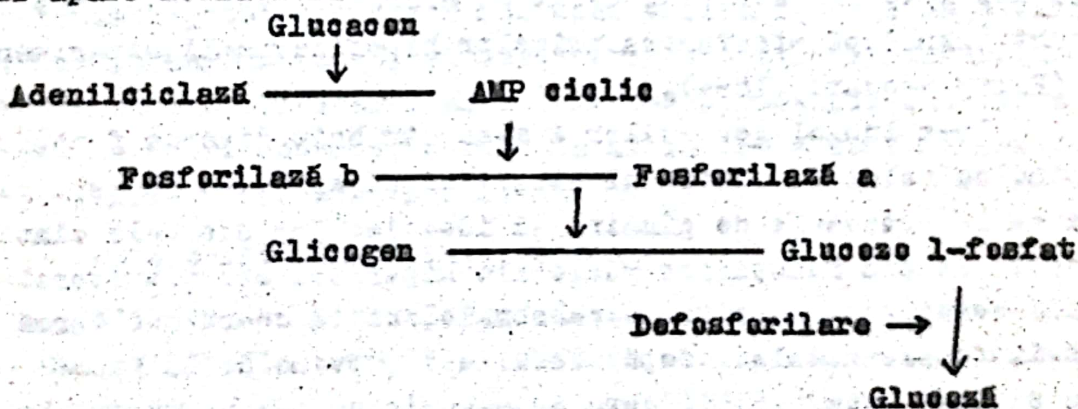
Reglarea nervoasă este asigurată de inervația simpatico-parasimpatică a pancreasului, dependentă de plexul solar.

In timp ce stimularea nervilor vagi activează insulino-secreția, simpaticul acționează în sens inhibitor. La rîndul lor vagii transmit impulse activante de la nivelul centrilor insulino-secretori din nucleul ventro-lateral al hipotalamusului. Reglarea nervoasă deși nu este indispensabilă, asigură secreția "psihică" de insulină. Ca factori umorali ai reglării nervoase vegetative, participă acetilcolina în sens activator și catecholaminele în sens inhibitor, prin intermediul receptorilor alfa-adrenergici.

2. Glucagonul este cel de al doilea hormon pancreatic implicat în reglarea echilibrului glicemic. Incă de la primele încercări de utilizare a extractelor pancreatice în scop terapeutic, s-a remarcat că efectele hipoglicemiante nu apăreau imediat, ci erau precedate de o scurtă fază hiperglicemică. Ipoteza existenței unui posibil alt factor pancreatic decît insulina, a fost confirmată de Burger, care a izolat în 1930 glucagonul, prevăzut cu acțiuni hiperglicemiante și glicogenolitice. Ulterior, Staub (1950) i-a stabilit greutatea moleculară (3482) și structura chimică, precizînd că este vorba de un polipeptid format din 29 aminoacizi. In ceea ce privește originea glucagonului, numeroase fapte experimentale au dus la concluzia că el este secretat de celulele alfa ale insulelor Langerhans. Astfel, extractul de pancreas prelevat de la animale tratate în prealabil cu aloxan (în vederea distrugerii celulelor beta) prezintă numai efecte hiperglicemiante. Administrarea clorurii de cobalt din contra, distruge selectiv celulele alfa, lăsînd intactă secreția betainsulară. La rîndul lor, tehnicile imunofluorescente au precizat sediul secreției de glucagon la nivelul celulelor alfa, cu localizare predominentă în coada pancreasului. In sfîrșit, metoda radioimunologică a permis să se deceleze glucagonul în venele pancreatice, alături de insulină. Concentrația sa sanghină este în general, mai mică decît a insulinei. Acțiunea glicogenolitică apare însă evidentă la 0,01 micrograme pe ficatul izolat de cîine. La omul adult, administrarea

intramusculară a 1 mg glucagon provoacă o hiperglicemie marcată în următoarele 3o minute, care persistă 2-3 ore. Efectul hiperglicemiant este de 3o-5o ori mai puternic decît al adrenalinei şi se datorește intensificării glicogenolizei hepatice. In favoarea naturii exclusiv hepatice a hiperglicemiei rezultate, pledează faptul că glucagonul este fără efect atît la animalul în prealabil hepatectomizat cît şi la diabetici, cu rezerve de glicogen modeste sau nule la nivelul ficatului. Dealtfel, acţiunea maximă a glucagonului este obţinută în cazul injectării sale în vena portă. In vitro glucagonul activează glicogenoliza numai în cupe de ţesut hepatic, nemodificînd conţinutul în glicogen al musculaturii striate. Hiperglicemia rezultată este deci consecinţa efectelor glicogenolitice hepatice.

După cum se ştie, glicogenoliza constă din transformarea glicogenului în glucozo-1-fosfat cu participarea obligatorie a fosforilazei. In celula hepatică, aceasta se găseşte sub formă inactivă, de fosforilază b. In prezenţa glucagonului, este activată adenilciclaza membranară formatoare de AMP ciclic, ca principal factor de transformare a fosforilazei b inactive în fosforilază a, activă. In felul acesta, acţiunea glicogenolitică a glucagonului apare mediată la nivel celular de AMP ciclic.



Reglarea secreţiei de glucagon depinde în primul rînd, de conţinutul în glucoză a sîngelui. Folosindu-se circulaţia încrucişată ca model experimental, s-a demonstrat că hipoglicemia stimulează secreţia de glucagon, în timp ce hiperglicemia face oficiul invers. Paralel cu creşterea insulinosecreţiei, aportul

exagerat de glucide inhibă secreţia de glucagon. Dezechilibrele glicemice declanşează astfel reacţii corectoare cuplate, la care participă ambii hormoni pancreatici. Acestea sînt dominate însă de efectele hipoglicemiante ale insulinei, întrucît pancreatectomia este constant urmată de hiperglicemie şi diabet experimental.

Intervenţia glucagonului apare mai evidentă la animalele cu diabet aloxanic decît la cele pancreatectomizate datorită persistenţei celulelor alfa secretoare de hormon hiperglicemiant.

Componenta umorală a autoreglării secreţiei de glucagon este întregită, ca şi în cazul insulinei, de veriga nervoasă, reprezentată de inervaţia vegetativă simpatico-parasimpatică a pancreasului. Simpaticul este glucagonosecretor iar vagul inhibă secreţia alfa insulară de glucagon. La rîndul lor, cele două tipuri de fibre veg tative sînt sub controlul centrilor glicoreglatori din hipotalamus, care vor fi discutaţi ulterior.

HIPOFIZA

Deşi prezenţa hipofizei la baza creierului a fost semnalată de Galen încă din secolul II al erei noastre, rolul său endocrin n-a putut fi stabilit decît la sfîrşitul secolului trecut, la scurt timp după efectuarea primelor hipofizectomii experimentale (Brown Séquard, 189o).

De-a lungul veacurilor i s-au atribuit diverse funcţii, începînd cu rolul de centru al emoţiilor şi sfîrşind cu participarea sa la procesele de gîndire şi ideaţie. Una din cele dintîi indicaţii asupra funcţiilor reale ale hipofizei sau pituitarei (glandă colectoare de pituite cerebrale, ce se scurg sub formă de mucus în fosele nazale - după Vesalius) provine de la Pièrre Marie şi Marinescu (1886), care au descris un caz de tumoră hipofizară cu tulburări de creştere de tip acromegalic.

Prima demonstraţie că ţesutul glandular hipofizar conţine un factor biologic activ aparţine însă lui Oliver şi Schäffer (1895). Aceştia au arătat că extractele apoase hipofizare produc o intensă vasoconstricţie şi hipertensiune. Ulterior, Cushing

(1905-1909) a observat că hipofizectomia practicată la animalul nou-născut provoacă un pronunţat deficit de creştere, ce poate fi parţial îndepărtat cu ajutorul extractelor hipofizare (Aschner, 1912).

Camus şi Roussy (1912), constatînd că lezarea tuber cenereumului hipotalamic este urmată de alterări hipofizare, introduc noţiunea de complex hipotalamo-hipofizar. Pe de altă parte, Smith (1926) a semnalat că, în afara tulburărilor de creştere, hipofizectomia determină atrofia gonadelor, tiroidei şi suprarenalelor.

Consecinţele morfo-funcţionale variate ale extirpării hipofizei dublate de efectele multiple ale administrării de extracte hipofizare (stimularea creşterii, hipertrofia gonadelor etc.) sugerau rolul secretor-multiplu al acesteia, cu acţiune diferenţiată asupra principalelor glande cu secreţie internă. La rîndul lor, cercetările de anatomie şi histologie privind relaţiile neurovasculare dintre hipofiză şi hipotalamus, au dus la descoperirea circulaţiei portale hipofizare de către Popa şi Fielding (1930) şi la consolidarea conceptului actual de complex hipotalamo-hipofizar. Evidenţierea neurosecreţiei hipotalamice de către Schharrer (1928-1936) a determinat pe unii autori (Roussy şi Mosinger,1928) să atribuie hipotalamusului rolul unei veritabile glande diencefalice, iar pe Harris (1945) să considere hormonii hipofizari drept neurohormoni. Identificarea şi stabilirea structurii chimice a acestora de către Schally, Guillemin şi Yallow a fost recent (1977) onorată cu premiul Nobel.

Date morfo-funcţionale generale

Situată sub hipotalamus, în şeaua turcească a corpului sfenoidului, hipofiza are la om o formă ovalară în bob de fasole, cîntărind 0,6-0,7 g. Doar la femeia gravidă greutatea glandei este ceva mai mare. La noul născut, hipofiza cîntăreşte deja 0,13 g.

La mamifere, glanda este formată din doi lobi cu structură şi funcţii distincte. Lobul anterior avînd structură glandulară, a fost denumit adenohipofiză, iar cel posterior bogat în ţesut nervos, este cunoscut sub numele de neurohipofiză sau retro-

hipofiză. Un al treilea lob intermediar se găseşte la peşti, batracieni şi alte vertebrate primare. Acesta aparţine adenohipofizei în cazul mamiferelor. Cei doi lobi hipofizari au origine embriologică diferită. In timp ce adenohipofiza provine din punga lui Rathke, formaţiune epitelială oro-faringiană, neurohipofiza este o emanaţie a sistemului nervos diencefalic cu care rămîne în relaţii de continuitate prin tractusul hipotalamo-hipofizar. Ca parte componentă a tijei pituitare, acesta asigură migrarea materialului neurosecretor, format din hormonii retrohipofizari şi o proteină transportoare numită neurofizină, de la nivelul nucleilor supraoptic şi paraventricular ai hipotalamusului anterior la hipofiza posterioară. Legăturile dintre hipotalamus şi hipofiza anterioară sînt din contra, predominent vasculare, realizîndu-se pe calea circul ţiei portale hipotalamo-hipofizare.

Poziţia anatomică a hipofizei în imediata vecinătate a hipotalamusului nu este aşadar o simplă coincidenţă embriologică. Cele două componente ale complexului hipotalamo-hipofizar, deşi constituie entităţi structurale distincte, se comportă ca un tot unitar. Graţie acestor particularităţi anatomo-fiziologice ale complexului hipotalamo-hipofizari, hormonii retrohipofizari, sînt sintetizaţi în hipotalamus şi doar depozitaţi în hipofiză, iar cei adenohipofizari apar secretaţi de glandă numai sub influenţa unor factori de eliberare de provenienţă hipotalamică.

Fiziologia hipofizei este astfel intim legată de aceea a hipotalamusului, care comportîndu-se ca o veritabilă masă de comandă, transmite pe cale nervoasă şi umorală mesajele eliberatoare de hormoni hipofizari. In timp ce tractusul hipotalamo-hipofizar favorizează deplasarea produşilor de neurosecreţie hipotalamică spre hipofiza posterioară, circulaţia portală asigură controlul umoral hipotalamic asupra secreţiei hormonale adenohipofizare.

Luată în ansamblu, hipofiza guvernează procesele normale de reproducere, creştere şi nutriţie. Acţiunile sale fiziologice multiple se realizează prin hormonii specifici adeno- şi retrohipofizari. Primii îndeplinesc rol morfogenetic, metabolic şi reglator al gonadelor, tiroidei şi corticosuprarenalelor. La rîndul lor, hormonii retrohipofizari participă la reglarea diurezei, motilită-

ţii uterine şi secreţiei lactate.

Funcţiile variate ale hipofizei au fost stabilite cu ajutorul ablaţiilor şi administrării de extracte sau hormoni hipofizari.

Hipofizectomia deşi este compatibilă cu viaţa, provoacă o gamă variată de dereglări, metabolice cu consecinţe morfo-funcţionale diferite la tînăr faţă de adult. La animalele tinere încetează creşterea tuturor organelor şi ţesuturilor, ajungîndu-se la nanismul hipofizar experimental, caracterizat prin insuficienţa dezvoltării somatice, absenţa maturaţiei pubertare şi atrofia glandelor tiroidă şi suprarenale.

La animalul adult, simptomatologia apare mai puţin spectaculoasă în lipsa tulburărilor de creştere. Ablaţia hipofizei este urmată de instalarea progresivă a unei insuficienţe gonadale, care duce în scurt timp la regresia sau chiar dispariţia caracterelor sexuale primare şi secundare. La mascul atrofia testiculară se însoţeşte de impotenţă, iar la femelă dispare maturaţia foliculară şi ovulaţia. In plus, adultul hipofizectomizat prezintă atrofia tiroidei şi suprarenalelor întîlnită la animalul tînăr cu răsunetul metabolic corespunzător (tendinţă la hipoglicemie, diabet insipid etc.). La om insuficienţa hipofizară de cauză ereditară, tumorală sau chirurgicală îmbracă un tablou variat, în funcţie de vîrstă şi intensitatea fenomenelor de hipopituitarism (complect sau parţial). Caracteristic este cazul nanismului hipofizar, în care deficitul de creştere nu se însoţeşte de tulburări nervoase.

Administrarea repetată de extracte hipofizare îndepărtează, ca şi grefele de galndă, consecinţele metabolice, morfologice şi funcţionale ale hipofizectomiei. Efecte similare, dar mai limitate, se obţin după tratamentul de substituţie cu hormoni hipofizari. Aceştia se împart în hormoni adenohipofizari şi retrohipofizari, după cum sînt secretaţi de hipofiza anterioară sau posterioară.

I. Hormonii adenohipofizari

Hipofiza anterioară secretă cel puţin 7 hormoni cu structură chimică şi acţiuni fiziologice proprii. Termenul generic de tropine sau trofine hipofizare vine de la grecescul trepes = a se orienta spre, sau/şi trofos = a nutri.

După structura chimică, hormonii adenohipofizari se împart în hormoni holoproteici şi glicoproteici. Din prima categorie a hormonilor holoproteici cu structură peptidică simplă, fac parte hormonul de creştere (somatotrop sau STH), hormonul adenocorticotrop (ACTH), prolactina (mamotrop) şi hormonul melanotrop (melanocitostimulator sau MSH). Hormonii adenohipofizari glicoproteici sînt reprezentaţi de hormonul tireotrop (TSH) şi de cele două gonadotrofine, stimulatoare la femee a maturaţiei foliculare (FSH) pe de o parte si transformării foliculului restant în celule luteale secretoare (hormonul luteinisant sau LH) pe de alta. La bărbat, gonadotrofinele hipofizare stimulează spermatogeneza în primul caz şi secreţia de hormoni testiculari în cel de al doilea.

Spre deosebire de hormonul de creştere si prolactină, care sînt secretaţi de celulele acidofile adenohipofizare, hormonii adenocorticotrop, tireotrop, foliculostimulant şi luteinizant par a fi produşi de secretie ai celulelor bazofile. Semnificaţia fiziologică a celor aproximativ 50 % de celule cromofobe, asecretoare, din hipofiza anterioară, este necunoscută încă. S-ar putea ca acestea să îndeplinească rol de celule precursoare pentru cele două tipuri de celule cromofile, secretoare.

1. <u>Hormonul de creştere</u> (somatotrop, STH) a fost izolat iniţial de Avans (1921) în stare impură din hipofiza de bou. Administrarea sa determină la animalele tinere fenomene de gigantism, ca urmare a stimulării proceselor de creştere în general şi a oaselor lungi în particular. Eforturile de extracţie şi purificare a hormomului au dus în 1944-1945 la identificarea de către Li şi colab. a unei globuline cu greutate moleculară de 45.000 daltoni în adenohipofiza bovinelor, porcinelor şi ovinelor, prevăzută cu proprietăţi stimulatoare a cartilajului de creştere şi oaselor numai la animalele respective. Substanţa izolată fiind inactivă la maimuţă şi om, cercetările de chimie extractivă au fost continuate asupra hormonului de creştere uman.

In 1966, acelaşi grup condus de Li izolează din hipofiza umană un polipeptid înalt purificat cu greutate moleculară de

21.500 daltoni, format din 188 aminoacizi. Pentru că produsul satisfăcea numai parţial criteriile de activitate biologică la maimuţă şi om, studiile au continuat, ajungîndu-se în 1973 (Niall şi colab.) la precizarea structurii chimice a hormonului de creştere uman. Acesta este un peptid linear alcătuit din 191 aminoacizi cu 2 punţi disulfidice şi cu greutate moleculară de 22.000. Fracţia activă prezintă specificitate relativă întrucît stimulează creşterea şi la maimuţă, cîine şi şobolan. Ea este mascată de o moleculă mai mare diferită de la o specie la alta. Determinările radioimunologice au identificat dealtfel două peptide imunoreactive în plasma umană. Unul cu greutate moleculară mare de 45.000 daltoni (big growth hormone) care ar îndeplini rol de prohormon al creşterii şi altul cu greutate moleculară mică de 22.000 daltoni, (little growth hormone) adevăratul hormon de creştere.

Lobul anterior al hipofizei umane conţin 3-6 mg de hormon somatotrop într-un tip de celule bogat granulate, ce reprezintă aproximativ 40 % din celulele cromofile adenohipofizare. Acestea secretă în jurul a 4 mg hormon în 24 ore. Concentraţia sa plasmatică este mai mare la copil decît la adult, atingînd în timpul puseelor de creştere valori de pînă 300 µg/litru.

<u>Proprietăţile biologice</u> ale hormonului de creştere sînt multiple şi generale, nelimitate la un anumit organ ţintă.
Ele sînt legate de specie şi constau în primul rînd, în stimularea proceselor de creştere a oaselor, muşchilor, viscerelor, colagenului, ţesutului conjunctiv şi adipos. La baza lor stau fenomene anabolizante de intensificare a sintezei proteice, dublate de activarea condro- şi osteosintezei. Creşterea oaselor se datoreşte stimulării condrogenezei şi calcificării, ca urmare a intensificării activităţii mitotice a cartilagiilor de conjugare şi depozitării calciului la nivelul osteoblastelor.

Un factor de sulfatare de origine hepatică denumit somatomedin pare implicat în producerea efectelor de creştere a cartilagiilor şi oaselor de către hormonul somatotrop. Incorporarea sulfului radioactiv în condroitin sulfatul cartilagiului de conjugare apare de 3 ori mai intensă la animalul normal decît la cel hipofizectomizat.

Sudarea liniei epifizare la adult determinată de osificarea cartilagiului de conjugare întrerupe creşterea în lungime a oaselor. Excesul de hormon somatotrop la adultul cu epifizele sudate va duce la activarea osteosintezei în celelalte sectoare ale osului şi la creşterea sa în grosime.

Dintre ţesuturile moi, muşchii sînt deosebit de sensibili la hormonul de creştere. Masa musculară creşte paralel cu excreţia de creatinină, manifestînd o rezistenţă deosebită la efectele metabolice ale insulinei. De altfel, hormonul de creştere se comportă ca un veritabil antagonist fiziologic al insulinei la nivelul muşchilor şi ţesutului adipos.

Rinichii prezintă de asemenea o sensibilitate remarcabilă faţă de hormonul de creştere. La animalul hipofizectomizat, ei apar mici şi cu deficite funcţionale atît pe linia filtrării glomerulare cît şi a excreţiei tubulare. Hipertrofia compensatoare a rinichiului restant de la animalul nefrectomizat unilateral, nu se produce în lipsa hormonul de creştere, sugerînd rolul acestuia în fenomenele de adaptare renală. Creşteri similare au fost puse în evidenţă la nivelul ficatului, pancreasului şi celorlalte viscere, excepţie făcînd doar creierul. Ingroşarea pielii şi dezvoltarea exagerată a colagenului pot apare în prezenţa hormonului de creştere în exces.

Efectele sale stimulatoare a creşterii somatice se datoresc activării proceselor metabolice de sinteză proteică pe seama consumului mărit de aminoacizi şi a balanţei pozitive a azotului şi fosforului. Hormonul de creştere stimulează transportul activ de aminoacizi, captarea şi utilizarea lor la sinteza de proteine mai ales în muşchi. Predominenţa reacţiilor de sinteză asupra celor catabolice explică bilanţul azotat pozitiv şi apariţia de proteine nou formate la nivel ribosomial, chiar după administrare de actinomicină D (inhibitor al sintezei proteice). Fenomenul se datoreşte stimulării proceselor de decodare şi transcripţie din nucleu şi formării crescute de ARN, care la rîndul său asigură sinteza mărită de proteine. In plus, hormonul de creştere inhibă degradarea proteinelor şi utilizarea lor ca sursă de energie. Aceasta este furnizată de consumul exagerat de acizi graşi liberi, mobilizaţi

din ţesutul adipos de rezervă. Favorizînd mobilizarea şi utilizarea lipidelor în scop energetic, hormonal somatotrop realizează un regim de cruţare a proteinelor şi glucidelor.

Creşterea proteinelor tisulare sub influenţa efectelor anabolizante ale hormonului se însoţeşte de scăderea lipidelor, a căror mobilizare şi conversiune în acizi graşi, duce prin beta-oxidare la transformarea lor în acetil-CoA, în vederea utilizării ca principală sursă de energie. In acelaşi timp, somatotropul limitează sinteza de trigliceride din glucoză, accelerînd degradarea grăsimilor. Ca urmare a consumului crescut de acizi graşi, cîtul respirator scade iar producerea acizilor aceto-acetic şi   -hidroxibutiric se intensifică, predispunînd la acumulare de corpi cetonici.

In afara efectelor anabolizante şi cetogene, hormonul de creştere exercită cel puţin trei acţiuni asupra metabolismului hidrocarbonat. Acestea sînt : scăderea consumului de glucoză, creşterea depozitării sub formă de glicogen şi inhibarea captării sale de către celulă pentru a fi degradată. In lipsa unui consum normal celular, concentraţia glucozei din sînge creşte cu 5o-1oo %. Pe această bază s-a atribuit hormonului somatotrop proprietăţi diabetogene. Acţiunea sa hiperglicemiantă agravează diabetul pancreatic experimental, care la rîndul său se ameliorează după hipofizectomie. Houssay si colab. (1936) au semnalat printre primii, că ablaţia hipofizei reduce considerabil hiperglicemia la animalele diabetice. In timp ce hipofizectomia creşte sensibilitatea la insulină, hormonul somatotrop o scade, datorită antagonizării efectelor acesteia asupra captării şi utilizării glucozei la nivel celular.

Problema relaţiilor dintre hormonul de creştere şi insulină este mai complexă, deoarece creşterea apare stimulată numai în prezenţa insulinei. La animalul panacreatectomizat, hormonul de creştere fiind inactiv, s-a făcut presupunerea că acţiunile sale ar fi mediate de insulină. In realitate, este vorba de o acţiune directă, care interferează cu efectele celulare ale insulinei, realizînd reducerea consumului de glucoză, concomitent pătrunderii



aminoacizilor în celulă. Acţiunea directă a hormonului de creştere a fost evidenţiată atît in vivo cît şi in vitro. Dacă se blochează insulina cu anticorpi antiinsulinici, hormonul somatotrop continuă să intensifice pătrunderea acizilor aminaţi în celulă.

Intre efectul anabolizant proteic şi diabetogen glucidic pare să existe o adevărată balansare, care face ca primul să predomine în perioada de creştere, iar cel de al doilea, la adult. De altfel, testarea biologică a hormonului are la bază proprietăţile sale de a stimula creşterea şobolanilor infantili hipofizectomizaţi sau grosimea cartilajului lor de conjugare la nivelul tibiei.

Testările biologice au fost înlocuite în ultimile decenii cu dozări radioimunologice, care au precizat concentraţia plasmatică a hormonului de creştere la diferite vîrste atît în condiţii normale cît şi patologice. In plasma noului născut se găsesc 18-20 ng/ml, în timp ce la adult valorile medii oscilează în jurul a 0,5 ng/ml. Creşterile de peste 3 ng/ml la adult sînt patologice şi se însoţesc de manifestări clinice şi metabolice de tip acromegalic. Creşteri fiziologice apar în timpul somnului şi a efortului fizic de performanţă. Hipertrofia musculaturii scheletice şi cardiace la sportivi se realizează cu participarea hormonului somatotrop. Animalele hipofizectomizate nu prezintă hipertrofie cardiacă compensatoare de efort.

Reglarea secreţiei de hormon somatotrop este insuficient cunoscută. Absenţa unei glande sau organ ţintă, face posibilă intervenţia mai multor factori nervoşi şi umorali. O primă informaţie autoreglatoare o constituie însăşi concentraţia plasmatică a hormonului de creştere. Prin reacţii de feed-bach scurt, pozitiv sau negativ, aceasta determină stimularea sau inhibarea secreţiei hipofizare de somatotrop. Ca factori stimulanţi nespecifici intervine hipoglicemia, aminoacidemia şi hormonii tiroidieni, care acţionează sinergic cu STH asupra creşterii somatice.

Atît hipoglicemia insulinică cît şi cea de foame de asemenea stimulează secreţia de hormon somatotrop. Dintre aminoacizi, arginina este cea mai eficace şi perfuzia cu acest acid aminat se

folosește în clinica umană pentru explorarea funcțională a secreției hipofizare de STH.

Contrar hormonilor tiroidieni, estrogenii inhibă secreția hormonului de creștere. Agresiunile nociceptive și stressul în general, determină hipersecreție nu numai de ACTH ci și de STH, prin mecanismul excitării nespecifice a complexului hipotalamo-hipofizar. Leziunile distructive de la nivelul ariei supraoptice, nucleului ventromedian și jumătatea anterioară a eminenței mediane produc o scădere marcată a secreției de hormon somatotrop, demonstrînd dependența acesteia de hipotalamus. Extractele de țesut hipotalamic stimulează secreția hormonului de creștere atît in vivo cît și in vitro, datorită unui principiu activ denumit factor de eliberare (releasing factor) a STH. Acesta a fost descoperit de Deuben și Meites în 1964 și izolat de Schally și colab. în 1969-1970. Este un decapeptid prevăzut cu o puternică acțiune stimulatoare a secreției adenohipofizare de hormon somatotrop.

In 1973, Guillemin și colab. au izolat o fracție peptidică din hipotalamus denumită somatostatin, care exercită efecte inhibitorii asupra secreției de STH. Somatostatinul este constituit din 14 aminoacizi și împiedică descărcarea de somatotrop indusă de hipoglicemie. El acționează în sens inhibitor și asupra secreției de insulină și glucagon din pancreas. Semnificația fiziologică a acestor acțiuni periferice este încă necunoscută. In afara sursei hipotalamice, există și o secreție gastrică și intestinală de somatostatin, cu rol deprimant asupra eliberării de gastrină și secretină.

După Guillemin, somatostatinul ar face parte din categoria ciberninelor larg distribuite în organism, pentru a modula acțiunea hormonilor la nivelul organelor țintă.

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH, corticotrofina sau corticostimulina) a fost izolat în 1943 de Li, Sayers și colab. din hipofiza de oaie și porc. Activitatea acestuia a fost apreciată inițial în funcție de stimularea creșterii țesutului glandular suprarenalian. In 1948, Sayers a observat depleția acidului ascorbic adrenal după administrare de ACTH, proporțională cu doza, propunînd fenomenul ca metodă de determinare a activității sale hor-

monale. In 1954, Bell a stabilit structura chimică a ACTH-ului, iar în 1963, Li i-a realizat sinteza.

Din punct de vedere chimic, ACTH este constituit dintr-un lanţ polipeptidic, format din 39 aminoacizi. Mici diferenţe legate de specie pot apare în secvenţa aminoacizilor din poziţia 25-33. Acestea nu afectează însă acţiunile hormonului, care depind în ultimă instanţă de secvenţa primilor 24 aminoacizi. Dintre aceştia aminoacizii 1-17 sînt indispensabili efectelor hormonale, heptadecapeptidul respectiv fiind de fapt cel mai activ. Deşi este un polipeptid cu greutate moleculară sub 5oo daltoni (4567), ACTH posedă proprietăţi antigenice, generatoare de anticorpii specifici.

Sinteza sa are loc în celulele bazofile adenohupofizare prevăzute cu mici granulaţii colorate în roşu, a căror activitate secretorie este paralelă cu aceea a cortexului suprarenal.

Adenohipofiza umană conţine aproximativ 5o unităţi de ACTH, (25o µg), suficiente pentru aproape o lună în condiţii bazale de viaţă. In absenţa stressului, concentratia plasmatică a ACTH-ului variază de la mai puţin de 1 mU/l seara la 3-4 mU/l.dimineaţa. In condiţii de stress, conţinutul în ACTH al plasmei poate atinge 2o mU/l sau chiar mai mult. Atît secreţia de fond cît şi cea de necesitate a ACTH au fost stabilite cu ajutorul testului Sayers (depleţia acidului ascorbic) şi a determinărilor radioimunologice, folosindu-se un antiser specific. O altă modalitate priveşte debitul hormonilor corticoizi din sîngele venos suprarenal.

Concentraţia plasmatică a ACTH este rezultatul echilibrului dinamic dintre intensitatea proceselor de secreţie şi cele de inactivare. La om, ACTH dispare rapid din sînge, avînd o perioadă de înjumătăţire de 1o-18 minute. Răspunsul cortexului suprarenal, dispare mai lent, în aproximativ o oră. In lipsa ACTH-ului hipofizar, glandele corticosuprarenale se atrofiază.

Proprietăţile biologice ale ACTH-ului sînt primare şi secundare. Cele primare aparţin hormonului însăşi şi constau în stimularea zonei fasciculate a glandei corticosuprarenale, secretoare de glicocorticoizi (cortizol şi corticosteron). Sub influenţa ACTH-ului, secreţia acestora creşte rapid şi proporţional cu doza, în intervalul scurt de 7-8 minute. Paralel cu activarea sintezei

şi secreţiei de glicocorticoizi, ACTH stimulează zona reticulată şi în mai mică măsură, chiar zona glomerulată a corticosuprarenalelor.

La animalul hipofizectomizat, cu capsulele suprarenale atrofiate, ACTH restabileşte greutatea glandei şi aspectul normal al zonelor fasciculată şi reticulată. Hipersecreţia de glicocorticoizi se însoţeşte de scăderea acidului ascorbic şi colesterolului corticosuprarenal, implicat în sinteza hormonilor respectivi.

Referitor la mecanismul intim de acţiune, se admite că efectele stimulatoare ale ACTH-ului asupra secreţiei corticosuprarenale sînt mediate de AMP-ciclic. In favoarea acestui punct de vedere pledează faptul că adausul de ACTH la cupe de ţesut suprarenal incubate in vitro, creşte conţinutul acestora în AMP-ciclic, care la rîndul său stimulează steroidogeneza. Mai exact, ACTH activează transformarea colesterolului în pregnenolon, ca primă etapă a biosintezei glicocorticoizilor, cu participarea AMP-ciclic.

Proprietăţile secundare ale ACTH-ului se datoresc efectelor biologice ale hormonilor glicocorticoizi, care vor fi menţionate la capitolul respectiv.

Ca acţiuni extracorticosuprarenale figurează efectele lipolitice, melanotrope şi aldosteronoeliberatoare slabe asigură doar 3o % din secreţia de fond).

Dacă acţiunea lipolitică trebuie admisă cu rezervă, întrucît adenohipofiza de oaie conţine un hormon peptidic cu structură similară ACTH-ului şi proprietăţi lipolitice (Li şi Chétien,1967) activitatea sa melanotropă apare evidentă în insuficienţa corticosuprarenaliană, în care pielea prezintă pigmentaţia caracteristică bronzată. Aceasta se datoreşte fie excesului de ACTH circulant prevăzut cu proprietăţile melanocitostimulatoare, fie formării unui produs intermediar de inactivare similar cu MSH.

Debitul secreţiei de ACTH variază în limite largi, după cum este vorba de secreţia de fond sau de necesitate. Insăşi secreţia bazală de aproximativ 1U/24 h prezintă variaţii diurne, influenţate profund de suprasolicitările din timpul stărilor de stress. Aceste variaţii sînt consecinţa reglării neuro-umorale directe şi reflexe a secreţiei de ACTH.

Reglarea secreției de ACTH. Principalul factor umoral îl constituie concentrația sanghină a hormonilor glicocorticoizi, reprezentați la om îndeosebi, de cortizol. Sub influența acestuia, secreția de ACTH scade, realizînd un veritabil mecanism de feed-back negativ și invers, crește în absența glicocorticoizilor din circulație. Administrarea de extracte corticosuprarenale sau de cortizol provoacă de altfel, atrofia zonei corticale a suprarenalelor, similară cu cea observată după hipofizectomie. Hipertrofia compensatoare a corticosuprarenalei restante după suprarenalectomie unilaterală nu apare la animalul hipofizectomizat sau tratat cu cortizol. Inhibarea biosintezei glicocorticoizilor suprarenali cu metopironă, care blochează 11- - hidroxilarea, este din contra urmată de creșterea secreției de ACTH, ca urmare a deficitului de cortizol circulant. Testul cu metopironă se folosește în clinica umană pentru explorarea secreției de ACTH și a funcției axului hipofizo-suprarenal în general.

S-a dovedit astfel că sinteza și eliberarea ACTH-ului hipofizar depinde de concentrația glicocorticoizilor din plasmă (corticosteron și mai ales cortizol). Adaptarea secreției de ACTH de către produșii eliberați de o glandă periferică se realizează prin feed-back lung, în timp ce autoreglarea asigurată de ACTH-ul circulant este consecința relației de tip feed-back scurt. Prima modalitate deține un loc mult mai important decît cea de a doua.

In afara acestor informații umorale specifice, un rol deosebit revine factorilor nervoși nespecifici de origine extero- și interoceptivă. Aceștia sînt foarte numeroși și polimorfi, începînd cu variațiile termice (cald, frig), traumatismele și hemoragiile și sfîrșind cu efortul, anoxia, infecțiile sau stările psiho-emoționale. Ansamblul stimulilor nociceptivi nespecifici generatori de reacții neuro-hormonale complexe de adaptare și apărare poartă denumirea generică de stress.

Informațiile stressante nespecifice determină stimularea corticosuprarenalei cu participarea obligatorie a ACTH-ului hipofizar. Veriga hipofizo-corticosuprarenaliană este indispensabilă reacțiilor de apărare contra factorilor de agresiune nervoasă și umorală, cunoscute sub numele de sindrom general de adaptare descris

de Selye (1936).

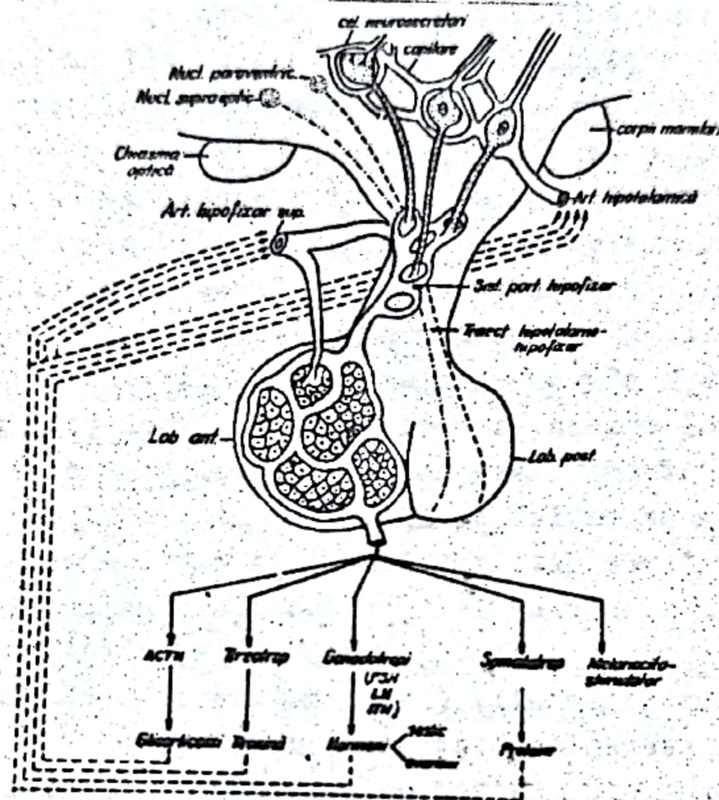


fig. 2 SCHEMA INTERRELATIILOR DINTRE HIPOTALAMUS ŞI HIPOFIZA

Mecanismul de stimulare a secreţiei de ACTH în stress este independentă de reacţiile de feed-back specific dintre cortizol şi ACTH. Descărcările de ACTH în stress fiind de necesitate, sînt imediate şi se manifestă înainte de a se fi produs scăderea glicocorticoizilor circulanţi.

In ceea ce priveşte locul de recepţie şi transmitere a informaţiilor la celulele corticotrope adenohipofizare, acesta diferă în funcţie de natura umorală sau nervoasă a stimulilor. In cazul stimulilor umorali, acţiunea se exercită direct asupra teritoriului glandular hipofizar. Ca exemplu poate fi dată influenţa inhibitorie a excesului de cortizol circulant. In sprijinul acţiunii directe pledează continuarea secreţiei bazale de ACTH în condiţiile adenohipofizei transplantate sau cu tija infundibulară secţionată. Sensibilitatea hipofizei "izolate" faţă de cortizolul circulant deşi persistă, este insuficientă pentru a asigura nevoile

variabile de ACTH şi glicocorticoizi ale organismului.

De aceea, reglarea directă este dublată de o componentă neuro-umorală indirectă, de origine hipotalamică. In timp ce excitarea electrică a planşeului ventriculului III provoacă efecte similare celor din stress, distrugerea electrolitică a acestuia nu mai este urmată de binecunoscuta activare a complexului hipofizo-corticosuprarenal după un stimul nociceptiv. Pe această bază s-a făcut presupunerea că stimularea de ACTH se realizează cu participarea hipotalamusului. Acesta îndeplineşte rol atît de zonă receptoare pentru glicocorticoizii circulanţi cît şi de convergenţă şi integrare a aferenţelor senzoriale din întregul organism. Prin intermediul eminenţei mediane şi a circulaţiei portale de la nivelul tijei infundibulare, hipotalamusul participă la reglarea neuro-umoral' a secreţiei de ACTH.

Implantarea cortizonului sau a altui steroid, ca dexametazonul, în eminenţa mediană produce la şobolan atrofia cortexului suprarenal prin mecanismul inhibării secreţiei de ACTH.

Saffran şi Schally (1955) au precizat că controlul hipotalamic asupra secreţiei hipofizare de ACTH se face pe cale sanghină cu ajutorul unui factor de eliberare a corticotrofinei(CRF sau corticotrofin releasing factor), secretat de eminenţa mediană. Acesta este un neurohormon cu structură peptidică similară cu a vasopresinei, a cărui secreţie apare stimulată atît pe cale nervoasă cît şi umorală. In timp ce lipsa glicocorticoizilor circulanţi activează secreţia de CRF, excesul lor în plasmă o inhibă. Blocînd sinteza şi secreţia de CRF de către neuronii eminenţei mediane, dozele mari de cortizol împiedică secreţia de ACTH în stress.

Rezumînd, se poate spune deci că reglarea secreţiei de ACTH se realizează prin reactii de feed-back negativ sau pozitiv pe cale directă hipofizară şi indirectă hipotalamică, cu participarea CRF eliberat de la nivelul eminenţei mediane.

<u>Hormonul tireotrop</u> (tireostimulina, TSH) a fost izolat în 193o, aproape simultan de Aron în Franţa şi Loeb în SUA. Sinteza şi secreţia sa se produce în celulele adenohipofizare cromofile de talie mică, prevăzute cu granulaţii bazofile. Diferenţierea lor are loc tîrziu la fetusul uman, de abia în luna VI-a de gesta-

ţie. La adult, hipofiza conţine aproximativ 300 µg de TSH. In plasmă se găsesc valori bazale medii de 1-2 mµg/ml, ce pot creşte de 50 ori şi mai mult, în cazul secreţiei de necesitate sau chiar a insuficienţei tiroidiene.

Dozarea TSH hipofizar se poate face fie biologic, în funcţie de creşterea ponderală a ţesutului tiroidian, fixarea iodului, plasmatic sau eliberarea iodului hormonal, fie radioimunologic cu ajutorul unui antiser specific.

Din punct de vedere chimic, TSH este o glicoproteină cu greutate moleculară de 25.000 daltoni prevăzută cu proprietăţi antigenice. In structura sa intră două subunităţi inegale, din care una se aseamănă cu LH.

Rolul fiziologic al TSH, constă în stimularea sintezei şi secreţiei de hormoni tiroidieni. Efectele sale primare asigură dezvoltarea şi funcţia secretorie a glandei tiroide. La acestea se adaugă acţiunile secundare produse de hormonii tiroidieni, lansaţi în circulaţie sub influenţa tireostimulinei hipofizare. Hipersecreţia de TSH determină mărirea glandei tiroide (guşă), iar lipsa sa este urmată de atrofie glandulară.

Administrarea de TSH la animalul normal sau hipofizectomizat determină :

- creşterea debitului sanghin, consumului de oxigen şi glucozei în tiroidă ;
- hiperplazia tiroidei obiectivată prin creşterea în greutate a glandei şi modificările histologice a celulelor şi veziculelor tiroidiene ;
- accelerarea intrării iodului ionic din plasmă în corpul tiroidei, în vederea intensificării sintezei şi secreţiei de hormoni tiroidieni.

Iodul deţinînd un rol capital în fiziologia glandei tiroide, TSH creşte în primul rînd concentraţia acestuia în coloidul vezicular de la 25 pînă la 350 ori. Intensificarea procesului de concentrare se datoreşte activării pompei membranare de iod.

Cea de a doua acţiune a TSH-ului priveşte proteoliza tireoglobulinei din colodiul vezicular, în vederea eliberării de tirozină. In continuare, este stimulată sinteza de tiroxină prin iodarea suc-

cesivă a tirozinei și eliberarea hormonilor tiroidieni din coloidul vezicular.

Intre diferitele efecte ale TSH există un decalaj, reprezentat de stimularea mai întîi a secreției și apoi a iodocaptării și sintezei hormonale. In timp ce secreția de hormoni tiroidieni, apare precoce, atingînd valori maxime în primele 2-3 ore de la administrarea TSH-ului, captarea iodului crește de abia în următoarele 24 ore.

In afara acestor efecte tiroidiene, TSH posedă și o acțiune extratiroidiană care se exercită asupra țesutului adipos în sens lipolitic, în vederea eliberării de acizi grași liberi.

Atît efectele tiroidiene cît și acțiunea lipolitică sînt consecința activării adenilciclazei membranare și formării de AMP ciclic, ca mesager biochimic la nivel intracelular. Prin intermediul acestuia, TSH își continuă acțiunea, deși este inactivat în 30-40 minute.

Activitatea TSH-ului hipofizar este dublată mai ales la hipertiroidieni de cea a LATS (factor stimulator tiroidian cu acțiune de lungă durată). Acesta are origine extrahipofizară probabil limfocitară, întrucît se găsește în sîngele animalelor hipofizectomizate. La om, prezintă interes mai mult fiziopatologic decît fiziologic, sugerînd posibilitatea unor hipertiroidii de cauză extrahipofizară.

<u>Reglarea</u> secreției de TSH se realizează pe cale neuroumorală prin aceleași relații de feed-back negativ și pozitiv cu participarea de data aceasta a hormonilor tiroidieni.

Excesul de tiroxină sau triiodotironină în circulație determină inhibarea secreției de TSH, iar deficitul secretor de hormoni tiroidieni provoacă creșterea eliberării de tireostimulină hipofizară. Pe plan histologic, administrarea prelungită de tiroxină, reducînd secreția de TSH hipofizar, realizează aspectul tiroidian de repaus. La rîndul său, tiroidectomia este urmată de hipertrofia și hiperplazia celulelor tireotrope adenohipofizare, însoțită de creșterea TSH-ului sanghin. La subiecții supuși unui regim carențat în iod, tiroida se hipertrofiază compensator în lipsa materiei prime indispensabile dintezei de hormoni tiroidieni, ducînd la apariția gușei cu hipersecreție de TSH. Aceste fapte de obser-

vaţie clinico-experimentală demonstrează că sinteza şi secreţia de TSH depind într-adevăr de concentraţia plasmatică a hormonilor tiroidieni.

In afara informatiilor specifice tiroidiene, secreţia de TSH este reglată de numeroşi alţi factori nespecifici atît exteroceptivi cît şi interoceptivi. Ca exemplu pot fi date variaţiile de temperatură, agresiunile nociceptive, stările psiho-emoţionale, diversele etape ale vieţii genitale etc. Participarea tiroidiană la lupta contra frigului de exemplu, este cunoscută. Stimularea glandei tiroide produsă de frig sau alt factor de stress nu mai apare la animalul hipofizectomizat datorită suprimării secreţiei de TSH hipofizar. Cresterea glandei tiroide în timpul ovulaţiei se datoreşte de asemenea descărcărilor mai mari pe TSH, paralel cu hipersecreţia de LH. La baza acestor variaţii ale secreţiei de TSH stă nu numai sensibilitatea deosebită a celulelor tireotrope adenohipofizare, ci şi prezenţa unor receptori hipotalamici. Excitarea electrică a unor puncte din hipotalamusul anterior provoacă creşterea descărcărilor de TSH din hipofiză şi fenomene de activare tiroidiană, în timp ce distrugerea lor prin electroliză produce reacţii hipofizo-tiroidiene inverse.

Zona hipofizeotropă hipotalamică care controlează secreţia de TSH găsindu-se în imediata vecinătate a celei de reglare şi control a ACTH-ului, informaţiile umorale şi nervoase (intero şi exteroceptive) care ajung la acest nivel, antrenează secreţia ambilor hormoni hipofizari la reacţiile de adaptare şi apărare contra diverşilor factori de stress. Ca şi pentru ACTH, legăturile între hipotalamus şi hipofiza anterioară sînt asigurate pe cale umorală.

Factorul neurohormonal hipotalamic cu rol trofic şi secretor asupra celulelor tireotrope hipofizare a fost denumit TRF (tireotrop releasing factor). Folosind aproximativ 2oo.ooo de hipotalamusuri de oaie, Guillemin şi colab. (1969) au izbutit să izoleze cîteva miligrame de TRF, în vederea stabilirii structurii sale chimice. In prezent se ştie că TRF este un tripeptid format din acid piroglutamic, histidină şi prolină. Sinteza sa a dus la introducerea testului de explorare a funcţiei tireotrope hipofizare

cu TRF. După 2oo µg de neurohormon, secreţie de TSH creşte, în funcţie de capacitatea secretorie normală sau alterată a hipofizei anterioare.

Reglarea şi adaptarea secreţiei de TSH se realizează deci, pe cale dublă nervoasă şi umorală, atît prin acţiunea directă (hipofizară) şi indirectă (hipotalamică) a hormonilor tiroidieni, cît şi prin mecanismul neuroreflex al stimulării complexului hipotalamo-hipofizar.

Hormonii gonadotropi descoperiţi de Ascheim şi Zondek în 1925, au fost discutaţi de la început prin prisma existenţei a două fracţii active atît la bărbat cît şi la femeie.

Dualitatea structurală şi funcţională a celulelor gonadotrope hipofizare asigură atît dezvoltarea organelor genitale mascule şi femele cît şi apariţia caracterelor sexuale secundare.

La emeie, prima fracţie favorizează dezvoltarea şi maturaţia foliculului ovarian, iar cea de a doua este responsabilă de ruptura şi transformarea sa în corp galben. La bărbat, dualitatea secretorie a hipofizei controlează spermatogoneza pe de o parte şi maturaţia glandei interstiţiale pe de alta.

Cele două fracţii sînt hormonul foliculo-stimulant (FSH, foliculostimulina) şi hormonul luteinizant (LH) sau hormonul de stimulare a celulelor interstiţiale (ICSH).

Activitatea secretorie de gonadotrofine a celulelor bazofile hipofizare începe la 8-9 ani şi devine maximă la 13-14 ani odată cu instalarea pubertăţii. La animale, aceasta este intermitentă, atingînd valori maxime în perioada rutului şi minime sau nedozabile în afara lui.

La om, secreţia de gonadotrofine apare continuă în cazul bărbatului şi variabilă la femeie în funcţie de fazele ciclului estral, de la pubertate şi pînă la instalarea menopauzei.

Din punct de vedere chimic, gonadotrofinele hipofizare au structură glicoproteică cu greutate moleculară diferită de 3o.ooo pentru FSH şi de 26.ooo în cazul LH.

Dozarea activităţii lor se poate face cu metode biologice în funcţie de creşterea ovarului, testiculului sau prostatei la animalul hipofizectomizat ori radioimunologic, folosind după caz

fie ser anti-FSH, fie ser anti-LH. Conţinutul hipofizei în gonadotrofine este sensibil egal la bărbat şi la femeie şi nu depăşeşte cîteva zeci de micrograme. Concentraţia plasmatică a acestora prezintă mari variaţii, mai ales la femeie în timpul ciclului estral.

Proprietăţile biologice ale FSH şi LH constau în acţiunea sinergică asupra gonadelor femele şi masculine, prevăzute cu receptori specifici pentru cei doi hormoni hipofizari. Sinergia funcţională realizată, diferă în funcţie de sex.

a) La femeie, FSH stimulează creşterea ovarului în greutate, dublată de dezvoltarea şi maturaţia foliculară. Aceasta are loc lunar în prima parte a ciclului şi constă în dezvoltarea de regulă, a unui singur folicul, constituit din ovul, cavitate centrală şi lichid folicular. Excesul de FSH poate induce maturarea a 2 sau mai mulţi foliculi, predispunînd la superfetaţie în caz de fecundare. FSH nu este însă suficient pentru a duce la termen maturaţia şi a realiza ruptura foliculului matur denumită ovulaţie. Ponta ovulară necesită participarea ambelor gonadostimuline hipofizare. Inversarea raportului FSH/LH în favoarea celui din urmă, contribuie la producerea ovulaţiei în ziua a 14-a a ciclului estral şi la transformarea celulelor tecale din jurul craterului folicular restant în corp galben secretor de progesteron. La rîndul său, LH nu acţionează decît asupra ovarului în prealabil pregătit de FSH. Animalele imunizate contra FSH nu sînt capabile de maturaţie şi ovulaţie în prezenţa anticorpilor anti-FSH. In lipsa FSH, acţiunea LH apare limitată la celulele interstiţiale ale ovarului, similare cu celulele Leydig din testicul, secretoare de hormoni androgeni.

La femela hipofizectomizată, administrarea de FSH determină maturaţia incompletă a foliculului ovarian. Acesta nu secretă estrogeni şi nici nu prezintă fenomenul de ovulaţie. Adausul de LH finalizează cele două procese foliculare, ca urmare a acţiunii sinergice cu FSH asupra foliculului în curs de maturare.

In afara acestor acţiuni primare de la nivelul ovarului, reprezentate de maturaţia lunară a unui folicul, expulzia şi transformarea sa în corp galben, gonadotrofinele hipofizare provoacă o

serie de modificări ale mucoasei uterine şi vaginale determinate de hormonii ovarieni (estrogeni şi progesteron).

Ansamblul acestor modificări utero-vaginale constituie ciclul estral, produs de fenomenele secretorii ciclice ovariene, guvernale la rîndul lor de cele două gonadostimuline hipofizare. In timpul unui ciclu estral lunar, concentraţia sanghină a FSH-ului atinge valori maxime de 1o-15 mU/ml în primele 14 zile, pentru a scădea considerabil în faza a doua a ciclului. In schimb, LH creşte de la 2-5 mU/ml la începutul ciclului la 6o-8o mU/ml în timpul ovulaţiei şi ulterior, în faza a doua a acestuia.

b) La bărbat, FSH creşte volumul testicular ca urmare a stimulării procesului de dezvoltare a tubilor seminiferi. Primele stadii ale spermatogenezei sînt activate, fără afectarea numărului de spermatogonii, care necesită participarea şi a hormonilor testiculari. Aceştia acţionează sinergic cu FSH asupra celulelor lui Sertoli, activînd spermatogeneza finală şi formarea de spermatozoizi. Spre deosebire de FSH care activează numai linia seminală, LH stimulează în deosebi celulele testiculare interstiţiale (celulele lui Leydig), secretoare de androgeni. Pentru acest motiv, LH se mai numeşte şi ICSH (Interstiţial cell stimulating hormone) sau hormonul stimulator al celulelor interstiţiale. Prin acţiunea indirectă a hormonilor androgeni, ICSH hipofizar stimulează dezvoltarea organelor genitale mascule şi caracterele sexuale secundare. In prezenţa FSH-ului, acesta desăvîrşeşte spermatogeneza, favorizînd formarea spermatozoizilor la animalul hipofizectomizat.

<u>Reglarea</u> secreţiei de gonadotrofine hipofizare este mai complexă decît a celorlalţi hormoni adenohipofizari datorită particularităţilor morfo-funcţionale ale gonadelor mascule şi femele. La bărbat, capacitatea de reproducere este continuă de la pubertate pînă la declinul lent al perioadei de senescenţă. La femeie din contra, activitatea genitală se caracterizează prin succesiunea regulată a ciclurilor ovariene de la pubertate pînă la menopauză, dublate de modificări corespunzătoare uterine şi întrerupte numai în caz de gestaţie.

Aceste particularităţi fac necesară intervenţia mai ales

la femeie a unor mecanisme nervoase şi umorale fine în procesul de autoreglare a secreţiei variabile de FSH pe de o parte şi LH pe de alta.

Primul şi cel mai important factor de reglare şi control a secreţiei de gonadotrofine hipofizare este reprezentat de hormonii secretaţi de glandele sexuale. Lipsa lor din circulaţie la animalele castrate determină creşterea conţinutului în FSH şi LH al adenohipofizei atît la femele cît şi la masculi. Această creştere se însoţeşte de hipersecreţie şi concentraţii plasmatice ridicate atît de FSH cît şi de LH. De altfel, odată cu instalarea menopauzei la femeie şi întreruperea secreţiei ovariene, plasma şi urina prezintă valori mai mari de gonadotrofine.

Excesul de hormoni ovarieni sau testiculari provoacă efecte inverse de frenare a secreţiei de gonadostimuline hipofizare. Tratamentul cronic cu estrogeni reduce conţinutul plasmei în cele două gonadotrofine atît la femeie cît şi la bărbat. Progesteronul deşi acţionează în acelaşi sens, inhibă mai ales secreţia de LH. Testosteronul de asemenea, reduce mai mult secreţia de LH decît de FSH.

Ca şi în cazul celorlalte stimuline hipofizare, concentraţia plasmatică a hormonilor secretaţi de glandele ţintă (ovare sau testicul) controlează secreţia de gonadotrofine prin reacţii de feed-back negativ şi pozitiv. Variaţiile estrogenilor, progesteronului şi testosteronului din sînge constituie informaţia care induce creşterea sau scăderea secreţiei de gonadostimuline hipofizare.

In afara factorilor hormonali menţionaţi, alte informaţii din mediul intern şi extern concură la asigurarea caracterului adaptativ al secreţiei de FSH şi LH.

Dintre acestea fac parte lumina, stimulii extroceptivi mecanici, mirosul, temperatura, deficitele alimentare şi factorii psihici. Lumina de exemplu, este unul din principalii factori externi care imprimă la păsări caracterul sezonier al ovulaţiei, ca urmare a secreţiei crescute de FSH.

La om, influenţa luminii este minoră. Singurul fapt demn de semnalat pare a fi vîrsta medie a pubertăţii mai joasă la

populaţia din zonele tropicale înscrise decît la cea din ţările nordice. La rîndul lor, stimulii exteroceptivi mecanici cu punct de plecare de la nivelul mucoasei vulvo-vaginale, produc descărcare de LH şi ovulaţie la iepuroaică şi pisică. Nu este exclus ca un astfel de mecanism să favorizeze ovulaţia şi la femeie în cursul sau în urma contactului sexual.

Olfacţia contribuie de asemenea la reglarea secreţiei de gonadotrofine hipofizare în scara animală. La unele mamifere, femela în estru emite un miros caracteristic care atrage masculul.

Dintre factorii de ambianţă, temperatura joasă, captivitatea şi stressurile psihice negative influenţează substanţial secreţia hipofizară de gonadostimuline şi prin intermediul acestora, funcţia de reproducere.

Re epţia diverselor informaţii nervoase şi umorale are loc la nivelul hipotalamusului, care după cum se ştie, îndeplineşte rolul unei veritabile mase de comandă asupra secreţiei hipofizare. Receptivitatea hipotalamică variază în funcţie de impregnaţia cu hormoni sexuali. Activitatea electrică a hipotalamusului anterior este profund modificată de hormonii estrogeni. Proporţia de neuroni activaţi de un stimul olfactiv se dublează la şobolancă în timpul perioadei estrale. Dacă secreţia bazală de gonadotrofine este sub controlul hipotalamusului mijlociu, cea de necesitate depinde de integritatea morfo-chimică a ariilor supra şi suboptice din hipotalamusul anterior. Prima acţionează în sens activator asupra secreţiei bazale, iar cea de a doua exercită efecte inhibitorii.

Controlul hipotalamic al secreţiei de gonadotrofine hipofizare se realizează cu ajutorul unui factor neurohormonal de eliberare a FSH şi LH, sintetizat la nivelul eminenţei mediane. Plecînd de la faptul că extractele hipotalamice provoacă descărcare de FSH şi LH, Schally şi colab.(1971) au izolat din 165.000 de hipotalamusuri de porc un decapeptid care injectat în carotidă, provoacă eliberare de gonadotrofine hipofizare.

Peptidul respectiv, stimulînd sinteza şi secreţia ambelor gonadotrofine atît in vitro cît şi in vivo, se utilizează în practica clinică la explorarea funcţională a complexului hipotalamo-hipofizo-gonadal. Răspunsul secretor predominent de FSH sau LH

depinde de "prepararea" adenohipofizei de către hormonii sexuali. Excesul de estrogeni crește efectul factorului hipotalamic de eliberare asupra secreției de LH, concomitent inhibării de FSH și invers, în cazul progesteronului de testosteronului. Intreruperea legăturilor vasculare dintre hipotalamus și adenohipofiză este urmată de suprimarea sau reducerea considerabilă a secreției de gonadotrofine. In prezent se admite că hormonii sexuali controlează și reglează secreția de FSH și LH atît pe cale directă hipofizară cît și indirectă hipotalamică. Complexul hipotalamo-hipofizar implicat în reglarea secreției de gonadotrofine îndeplinește rol de gonadostat, ce funcționează după un program cu determinare genetică, modulat și adaptat la necesitățile funcției de reproducere de către secreția glandelor sexuale și aferențele senzoriale extero și interoceptive.

Gonadotrofinele corionice de origine placentară, fiind eliberate în timpul sarcinii în vederea asigurării proceselor de diferențiere și dezvoltare a organelor genitale la făt, vor fi discutate odată cu fiziologia gonadelor.

Prolactina (mamotropina, hormonul mamotrop sau lactogen) a fost mult timp, fie asimilată cu hormonul somatotrop, care posedă și proprietăți lactogene.

Cercetările din ultimile decenii au precizat că întrucît lactația este prezentă la subiecții cu nanism hipofizar (fără hormon somatotrop), adenohipofiza posedă un hormon cu activitate specifică asupra glandei mamare și secreției lactate. Acesta a fost izolat de Hwang în 1972, stabilindu-i-se structura chimică și proprietățile biologice.

Este un polipeptid cu prolactina, greutate moleculară de 23.000 format din 196 aminoacizi, asemănător din punct de vedere structural cu hormonul de creștere. A fost denumit impropriu hormon luteotrop datorită faptului că stimulează dezvoltarea și activitatea secretorie a corpului galben (corpus luteune) la unele specii, cum este cazul rozătoarelor. La om, prolactina îndeplinește însă rol exclusiv de hormon al lactației. Impreună cu ocitocina, asigură secretia lactată în timpul perioadei de alăptare.

Concentrația plasmatică a prolactinei crește progresiv

din luna a III-a de sarcină, atingînd valori maxime în timpul lactației pentru a involua și reveni la normal odată cu intrarea în stare de repaus a glandelor mamare. Cu ajutorul metodelor biologice (stimularea secreției lactate la cobai, hipertrofia gușei de porumbel) și mai ales radioimunologice, s-a precizat că atît la bărbat cît și la femeia negravidă prolactina atinge doar 7 mµg/ml de plasmă. In timpul sarcinii și alăptării se constată creșteri marcate de pînă la 2oo-25o mµg/ml. La femeia care nu alăptează secreția de prolactină scade rapid după naștere.

Acțiunile sale mamotrope se exercită numai pe glanda mamară maturată cu ajutorul hormonilor ovarieni. La animalele impubere sau castrate înaintea maturației pubertare, hormonul este inactiv.

Efectul mamotrop apare incomplet în afara gestației, devenind complet numai în condițiile acțiunii prealabile a estrogenilor și progesteronului cae inundă organismul gravidei. La mascul, prolactina este activă tot numai asupra glandei mamare tratate cu hormoni ovarieni. Aceștia îndeplinesc rol preparativ la nivelul glandei mamare, asupra căreia acționează sinergic cu prolactina.

Cît privește efectele proprii ale prolactinei, acestea constau în proliferarea epiteliului mamar, dezvoltarea canalelor galactofore, stimularea și întreținerea secreției lactate. Acțiunea lactogenă este mai puternică după expulzia fătului, odată cu scăderea estrogenilor de origine placentară din plasmă. La aceastea contribuie și sinergismul cu ACTH, a cărui descărcare crește datorită stressului de expulzie a fătului.

<u>Reglarea</u> secreției de prolactină se realizează pe cale predominent reflexă ca și în cazul ocitocinei, factorul declanșator fiind mai întîi excitația mecanică a sferei genitale din timpul travaliului și ulterior, a regiunii mamelonare produsă de suctiune. Indiferent de natura informațiilor care declanșează și întrețin secreția de prolactină, acestea antrenează veriga hipofizară prin intermediul hipotalamusului. Contrar hipofizectomiei care întrerupe secreția lactată, leziunile hipotalamice nu o afectează semnificativ. Pe această bază s-a făcut presupunerea intervenției hipo-

talamusului în sens inhibitor asupra formării şi eliberării de prolactină. Şi într-adevăr, extractele hipotalamice s-au dovedit a avea o acţiune inhibitorie atît in vitro cît şi in vivo, sugerînd existenţa în hipotalamus a unui factor umoral frenator al secreţiei de prolactină. Acest prolactin inhibitoring factor (PIF) eliberat de hipotalamus este un peptid cu greutate moleculară mică diferit de ceilalţi neurohormoni implicaţi în controlul activităţii secretorii adenohipofizare. Rolul său fiziologic în reglarea secreţiei de prolactină este insuficient cunoscut.

Hormonul melanotrop (melanocitostimulator, MSH) este produsul de secreţie a lobului intermediar, bine individualizat doar la vertebratele inferioare (peşti, batracieni). La mamifere şi îndeosebi la om, face parte integrantă din hipofiza anterioară. MSH a fost izolat în 1955 de Lerner şi Lee din hipofiza de porc, identificîndu-se ulterior două fracţii peptidice denumite alfa-MSH şi beta-MSH.

Prima fracţie (alfa-MSH) este un tridecapeptid identic cu primii 13 aminoacizi ai moleculei de ACTH. Ea îşi păstrează aceeaşi structură şi secvenţă a aminoacizilor indiferent de specie (porc, bou, maimuţă, om. Cea de a doua fracţie (beta-MSH) din contra are 22 aminoacizi la om şi 18 aminoacizi la porc, cal, bou şi maimuţă. Ambele fracţii conţin 7 aminoacizi comuni, dispuşi în aceeaşi ordine ca în molecula de ACTH.

Dozarea lor se face fie biologic pe broasca hipofizectomizată în funcţie de gradul de dispersie a celulelor melanofore, fie radioimunologic.

Acţiunile biologice ale celor două tipuri de MSH sînt în general, mai puternice la vertebratele inferioare decît la mamifere. La broască de exemplu, hipofizectomia provoacă albirea pielii, iar administrarea MSH-ului sau a unui extract hipofizar induce reacţii inverse, de hiperpigmentare a tegumentelor. Fenomenul de pigmentare se datoreşte dispersiei granulelor brune (melanosomi) conţinătoare de melanină în citoplasmă, şi apare mai evident la animalul hipofizectomizat sau expus la lumină cu pielea decolorată.

La mamifere, efectele MSH-ului sînt mai slabe şi limi-

tate la creşterea conţinutului în melanină a melanocitelor. Ele au fost considerate de altfel, ca un vestigiu evolutiv al proprietăţilor melanotrope, importante pentru reacţiile cutanate de camuflare şi adaptare la mediu a animalelor inferioare.

La baza proprietăţilor melanocitostimulatoare ale MSH-ului stă creşterea activităţii tirozinhidroxilazei, care oxidează tirozina transformînd-o în dihidroxifenilalanină (DOPA), precursor al melaninei.

In afara creşterii si dispersiei stocului de melanină de la nivelul melanosomilor intracitoplasmatici din piele, MSH stimulează steroidogeneza corticosuprarenaliană. Această acţiune, deşi este de 1o-2o mai slabă decît a ACTH-ului, constituie o nouă dovadă a similitudinii structurale şi funcţionale dintre MSH şi ACTH.

Reglarea secreţiei de MSH se realizează pe cale predominent nervoasă, cu participarea unor receptori hipotalamici şi a unui factor eliberator specific de natură peptidică. Prin intermediul acestuia, acţionează atît stimulii neuroreflexi sosiţi din mediul înconjurător (lumină, temperatură etc.), cît şi conţinutul în MSH al plasmei sanghine. In lipsa unui organ secretor ţintă, modularea sintezei şi eliberării neurohormonului hipotalamic de către MSH hipofizar se produce prin reactii de feed-back negativ şi pozitiv scurt.

II. Hormonii retrohipofizari

Semnalînd efectele hipertensive ale unui extract hipofizar, Oliver şi Schäffer (1895) au deschis calea cercetărilor privind hormonii lobului posterior al hipofizei. Principiul activ responsabil de acţiunea presoare a extractului a fost denumit vasopresină. Ulterior, Farini (1913) a stabilit că acelaşi factor hormonal posedă şi proprietăţi antidiuretice. Dale (19o6) pe de altă parte, a precizat că în extractele de hipofiză posterioară se găseşte un al doilea factor activ prevăzut cu efecte ocitocice de stimulare a contracţiilor uterine, căruia i-a dat numele de ocitocină.

Cei doi hormoni retrohipofizari au structură chimică

asemănătoare, fiind polipeptizi cu 9 aminoacizi în lanț, sintetizați de Du Vigneau și colab. încă din 1953. Locul de formare a vasopresinei și ocitocinei nu este la nivelul țesutului glandular propriu-zis ca în cazul hormonilor adenohipofizari, ci în nucleii supraoptic și paraventricular din hipotalamusul anterior. De la acest nivel, neurohormonii retrohipofizari se deplasează sub formă de material neurosecretor de-alungul tractusului hipotalamo-hipofizar pentru a fi doar depozitați în hipofiza posterioară.

In favoarea unității morfo-funcționale a complexului hipotalamoretrohipofizar vin următoarele argumente experimentale :

- colorația Gomori specifică neurosecreției hipotalamice apare evidentă nu numai la nivelul nucleilor supraoptic și paraventricular, ci și în fibrele nervoase ale tractusului hipotalamo-hipofizar și terminațiile acestora din jurul capilarelor hipofizei posterioare (corpusculii lui Herring);
- hipofizectomia provoacă o poliurie doar tranzitorie, întrucît nucleii hipotalamici își continuă activitatea secretorie;
- leziunile destructive ale nucleilor supraoptic și paraventricular sînt din contra, urmate de fenomene de diabet insipid definitiv ;
- există o sușă de șobolani (Brattlebore) cu diabet insipid hereditar permanent, cauzat de alterări structurale congenitale ale nucleului supraoptic ;
- extractele de hipotalamus anterior posedă o activitate diuretică evidentă ;
- utilizarea cistinei marcate cu ^{35}S evidențiază sinteza vasopresinei și ocitocinei în hipotalamus ;
- secționarea tijei pituitare este urmată de acumularea materialului neurosecretor în segmentul proximal al acesteia. Hipotalamusul anterior conține neuroni secretori specifici pentru cei doi hormoni retrohipofizari. In timp ce nucleul supraoptic este locul de sinteză și secreție a hormonului antidiuretic, nucleul paraventricular sintetizează aproape exclusiv ocitocină.

1. Hormonul antidiuretic (ADH,vasopresină) este un nonapeptid prevăzut cu o punte disulfidică, între aminoacizii 1-6,

dispusă sub forma unei bucle, a cărei rupere cu tioglicolat duce la dispariţia acţiunilor biologice ale polipeptidului. Compoziţia sa chimică nu este identică, ci diferă la unele specii. La mamifere inclusiv omul, ADH este o arginin^{8}-vasopresină (vasopresină cu arginina în poziţia 8). Excepţie fac doar suideele (porcul, hipopotamul) a căror hormon antidiuretic conţine lizină în locul argininei (lizin^{8}-vasopresină).

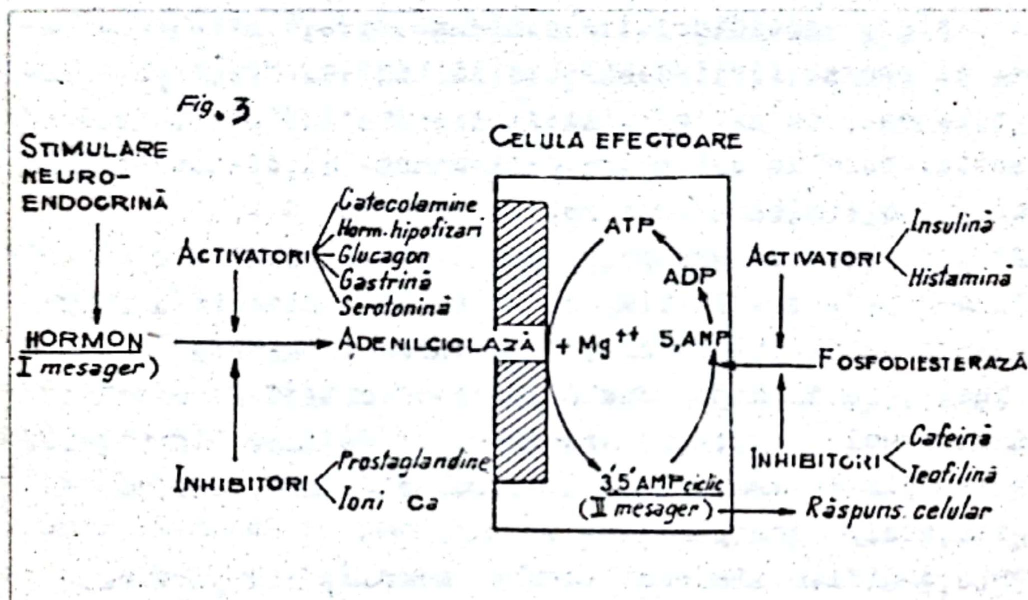
La celelalte vertebrate (amfibieni, păsări, etc.) ADH este arginin-vasotocina. In toate cazurile ponderea moleculară variază în jurul a 1ooo daltoni. Cantitatea de ADH prezentă în hipofiza posterioară umană este suficient de mare variind în jurul a 1o.ooo-15.ooo mU. Hormonul apare în cea mai mare parte legat de un suport proteic denumit neurofizină în materialul neurosecretor deplasat din hipotalamus în hipofiză, de care se desface în momentul eliberării. S-au identificat două neurofizine pentru fiecare din cei doi hormoni retrohipofizari pentru fiecare din cei doi hormoni retrohipofizari, cu greutate moleculară de 1o.ooo.

Dozarea hormonului antidiuretic se poate face fie biologic, urmărind diureza la şobolan sau transportul de apă prin vezica de broască, fie radioimunologic cu ajutorul unui antiser specific. Din cauza greutăţii moleculare mici, ADH prezintă însă proprietăţi antigenice slabe, făcînd dificilă prepararea antiserului.

Pe plan <u>fiziologic</u>, ADH exercită două acţiuni principale. Prima şi cea mai importantă are loc la nivelul tubilor renali si priveşte resorbţia apei. ADH intensifică reabsorbţia apei din tubii distali şi colectori, participînd la procesul de concentrare a urinii. Efectul antidiuretic este mai puternic pe fond de încărcare apoasă decît în condiţii de restricţie hidrică.

Antidiureza este în general rapidă, dar de scurtă durată. Ea se realizează prin mecanismul creşterii permeabilităţii tubulare de către AMP ciclic rezultat din activarea adenilciclazei membranare. ADH creşte porozitatea mai ales a polului apical al celulelor tubulare, impermeabile sau puţin permeabile la apă. Polul bazal fiind permeabil, permit stabilirea echilibrului osmotic celular cu mediul intern. In prezenţa hormonului antidiuretic, crescînd

şi permeabilitatea membranei apicale, apa trece din lumenul tubular spre spaţiile interstiţiale, a căror osmolaritate apare cu atît mai mare cu cît interesează o zonă medulară renală mai profundă. Deplasarea apei din lumenul tubilor distali şi colectori în plasma peritubulară, favorizată de creşterea permeabilităţii polului apical al celulelor epiteliale, se datoreşte difuziunii activate de către ADH cu participarea adenilciclazei ca receptor membranar şi a AMP ciclic, ca mesager biochimic intracelular,



ADH şi AMP ciclic au de altfel acţiuni comparabile atît asupra transferului de apă prin tubul colector izolat de iepure cît şi asupra antidiurezei la om. La rîndul său, intensificarea secreţiei de hormon antidiuretic produsă de deshidratare se însoţeşte de creşterea considerabilă a AMP ciclic în rinichi.

In afara acţiunii antidiuretice, ADH posedă proprietăţi vasoconstrictoare şi hipertensive cu durată de 1o-15 minute după administrarea intravenoasă unică. Cum aceste efecte apar la doze superioare celor antidiuretice, semnificaţia lor este mai mult farmacologică decît fiziologică.

Dintre acţiunile secundare fac parte facilitarea absorbţiei intestinale şi reducerea respiraţiei insensibile. La amfibieni, atît ADH cît mai ales omologul acestuia, arginin-vasotocina creşte debitul de trecere a apei şi ionilor prin piele şi vezică urinară,

care se comportă similar epiteliului tubular renal al mamiferelor.

<u>Reglarea</u> secreţia de ADH este asigurată de osmolaritatea plasmei care depinde de gradul de hidratare sau deshidratare a organismului. La omul normal hidratat, cu presiunea osmotică a plasmei de 310 mOsmoli, se găsesc cantităţi mici de sub 1 μU pe ml de plasmă. Acestea variază în limite largi în funcţie de gradul de stimulare a osmoreceptorilor lui Verney din imediata vecinătate a nucleului supraoptic din hipotalamusul anterior.

Hidropenia determinînd deshidratare şi hiperosmoză, provoacă excitarea osmoreceptorilor hipotalamici şi eliberare de ADH urmată de efecte antidiuretice compensatoare, în vederea reţinerii apei şi restabilirii echilibrului hidric. Creşterea presiunii osmotice doar cu cîţiva miliosmoli este suficientă pentru a produce antidiureză în mai puţin de 1 minut. Hipoosmoza provoacă efecte inverse, de inhibare a secreţiei de ADH.

Răspunsul antidiuretic presupune integritatea complexului hipotalamo-hipofizar. In timp ce stimularea directă a retrohipofizei nu provoacă antidiureză, injectarea în hipotalamusul anterior a unei soluţii hipertone de NaCl determină descărcări electrice în nucleul supraoptic şi eliberare de ADH. Distrugerea hipotalamusului din contra, suprimă secreţia de ADH, ducînd la instalarea diabetului insipid.

Prin modificările echilibrului hidric, ADH participă la reglarea volumului sanghin. Creşterea volumului plasmatic de exemplu, reduce ca şi hiperosmoza, secreţia de ADH, favorizînd diureza. Efectul inhibitor al hipervolemiei se realizează cu participarea voloreceptorilor din auriculul stîng a căror distensie deprimă eliberarea de ADH. Contrat hipervolemiei, scăderea volumului sanghin în hemoragie creşte secreţia de ADH pentru a reduce la minimum pierderile de apă pe cale renală.

Activitatea secretorie a complexului supraoptico-retrohipofizar se găseşte atît sub controlul umoral al osmolarităţii mediului intern cît şi sub influenţa stimulilor nespecifici de tipul durerii, emoţiilor, luminii, efortului, suptului, etc. Aceştia intensifică eliberarea de ADH pe cale neuroreflexă. Temperatu-



rile joase și alcoolul exercită efecte inverse de tip inhibitor, inducînd poliurie.

Ocitocina deși are structură nonapeptidică foarte apropiată de a hormonului antidiuretic, posedă proprietăți biologice diferite. Singura deosebire structurală între cei doi hormoni retrohipofizari este prezența în cazul ocitocinei, a leucinei în locul argininei în poziția 8 și a izoleucinei în locul fenilalaninei din poziția 3. Formată în nucleul paraventricular din hipotalamusul anterior, ocitocina se găsește depozitată, ca și ADH în retrohipofiză sub formă liberă sau cuplată cu o neurofizină specifică în materialul neurosecretor.

Contrar vasopresinei, efectele ocitocinei se exercită asupra uterului și glandei mamare, acțiunea antidiuretică fiind neglijabilă.

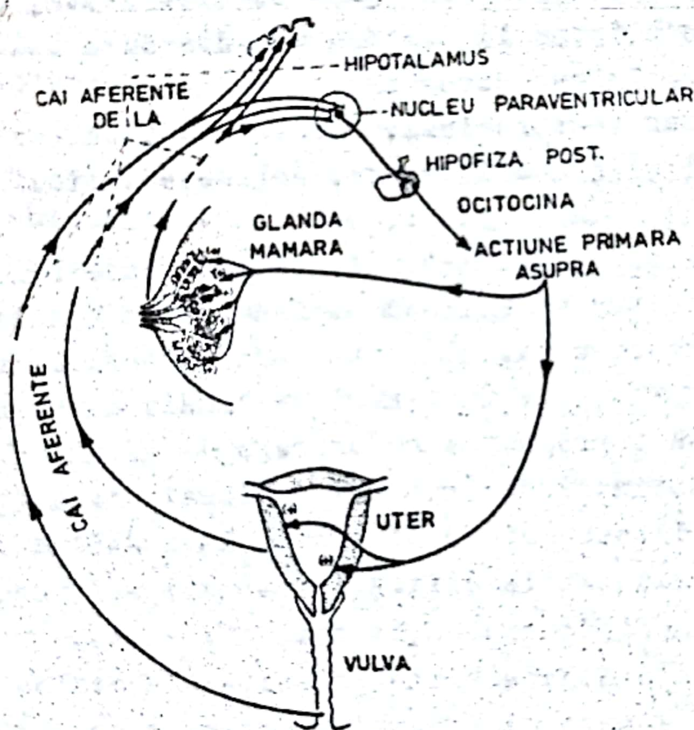
Stimularea musculaturii uterine apare evidentă atît in vivo cît și in vitro și variază în funcție de specie și starea funcțională a mușchiului. Slab în afara gestației, răspunsul contractil crește progresiv în timpul sarcinei, devenind maxim la termen, datorită impregnării cu estrogeni și mai ales progesteron. Modificînd potențialul de membrană a fibrei uterine, ocitocina mărește sensibilitatea uterului gravid la stimulii intrinseci. Ca urmare a creșterii excitabilității, atomatismul mușchiului uterin și propagarea undei de excitație apar stimulate.

Cea de a doua acțiune principală a ocitocinei are loc la nivelul glandei mamare și constă în declanșarea secreției lactate. Contractînd elementele mio-epiteliale ale canalelor galactofore, preparate în prealabil de hormonii ovarieni și prolactină, ocitocina stimulează ejecția de lapte. Sinergismul cu prolactina este indispensabil lactației normale.

Pentru ca glanda mamară să asigure secreția lactată normală în perioada de alăptare este necesar să se dezvolte corespunzător în timpul sarcinei sub influența hormonilor estrogeni și progestativi, iar ulterior hipofiza să debiteze cantități suficiente de prolactină și ocitocină, în vederea întreținerii activității sale secretorii la un nivel suficient de ridicat.

In timpul sarcinei, ocitocina avînd perioadă de înjumătățire scurtă (3 minute), este inactivată rapid de o ocitocinază plasmatică. Odată cu ajungerea sarcinei la termen, activitatea ocitocinazei se prăbușește permițînd ocitocinei să acționeze maximal asupra mușchiului uterin gravid.

Stimularea secreției de ocitocină se realizează pe cale predominent neuroreflexă. Excitantul fiziologic este reprezentat de aferentele senzoriale plecate fie de la nivelul tractului genital în timpul travaliului, fie din zona mamelonară în perioada de alăptare.



REGLAREA SECRETIEI DE OCITOCINA

Fig.4

Suctiunea și evacuarea canalelor galactofore apar strict necesare declanșării și întreținerii secreției de ocitocină prin nucleul paraventricular, a cărui activitate electrică crește în timpul alăptării. Leziunile hipotalamice sau alei tijei pituitare deprimă atît travaliul cît și ejecția de lapte. Administrarea de ocitocină în astfel de cazuri restabilește ambele funcții. Țipătul nou-

născutului, mirosul şi simpla vedere a acestuia favorizează de asemenea secreţia lactată. Reglarea reflexă rămîne însă mecanismul de bază al adaptării secreţiei de ocitocină la necesităţile expulziei fătului din cavitatea uterină şi alaptării sale în primele luni de viaţă extrauterină. Intreruperea actului de sucţiune duce în scurt timp la dispariţia secreţiei lactate, ca urmare a deficitului secretor de prolactină si ocitocină.

- - - -

TIROIDA

Glanda tiroidă există la toate vertebratele. Embriologic ea rezultă din evoluția epitelială a unui mugure endoblastic din conturarea limbei care se înfundă în regiunea cervicală anterioară formînd canalul tireoglos a cărui extremitate terminală furnizează corpul tiroid propriu-zis. La om se dezvoltă lateral, de o parte și de alta a traheei și inferior cartilajului cricoid, în doi lobi uniți printr-un istm; are o greutate medie de 12-25 g.

Structura microscopică este foliculară ; foliculii sferici au diametrul mediu de 2oo u și sînt limitați de un epiteliu care, în starea de repaus a glandei apare turtit, în activitate cubic iar în hiperactivitate cilindric. Acinii conțin un coloid ce reprezintă forma de depozitare a substanței premergătoare hormonilor. Polul apical al celulelor secretoare prezintă vilozități care măresc suprafața de contact cu coloidul. Marginal celulelor foliculare se găsește un număr mai mic de celule parafoliculare.

Irigația sanguină a tiroidei este abundentă : 3oo-7oo ml sînge/1oo g țesut și minut, adică 5 l.sînge/oră pentru întreaga glandă, sau 1 % din debitul cardiac ; se datorește calibrului mai mare al capilarelor și a vitezei crescute a sîngelui. Capilarele fenestrate vin în contact direct cu polul bazal al celulelor foliculare.

Inervația vegetativă este de asemeni abundentă dar nu exercită efecte excitosecretorii ci numai vasomotorii: parasimpaticul intensifică circulația și captarea iodului, iar simpaticul le diminuă.

HORMONII TIROIDIENI

Funcția endocrină a tiroidei a fost evidențiată prin studiul la om a efectelor lipsei congenitale a glandei, a efectelor tiroidectomiilor terapeutice la om și experimentale la animale și prin studiul efectelor extractelor glandulare.

Baumann (1895) relevă prezența în concentrații mari a iodului în tiroidă iar Ostwald (1899), precizează forma de combinație iodoproteică a coloidului, denumind-o tiroglobulină. Kendall (1924) izolează prin hidroliză tiroglobulinei o substanță cristalină, cu activitate biologică specifică (cu o proporție de 65 % iod), denumind-o tiroxină și căreia Harrington și Barger (1927) îi stabilește structură chimică. Gross și colab.(1952) identifică în plasma sanguină triiodotironina.

Anabolismul hormonilor tiroidieni

Tiroida, care reprezintă mai puțin de 1 % din greutatea corporală, conține 1o-15 mg de iod din totalul de 5o mg existent la un adult ; concentrația sa în iod este deci foarte mare în raport cu a altor țesuturi (de ex.1ooo de ori față de a mușchilor). Puterea de captare a iodului este de asemeni considerabilă: la 13 sec. de la administrarea de ^{131}I, se decelează radio-activitate la nivelul coloidului veziculelor tiroidiene.

Compușii iodați ai tiroidei se pot dispune în două: un compartiment adializabil și un compartiment dializabil și solubil în acid tricloracetic.

Constituientul iodat dializabil este format dintr-o iodoproteină, tiroglobulina, care se găsește în substanța coloidată a veziculelor tiroidiene și care fixează 9o-95 % din iodul tiroidian. Reprezintă o moleculă compactă cu constanta de sedimentare 19 S și P.M. de 66o.ooo, formată din două subunități structural diferite dar cu P.M. identice de 33o.ooo ; conține 1o % glucide, izolîndu-se două glicopeptide, acizii aminați, fiind bogată în arginină (12,7%) mai puțin în tirozină (3,5%) și o cantitate de iod (o,5 %) variabilă după regimul alimentar și starea funcțională a glandei.

Constituienții iodați dializabili nu reprezintă decît o mică cantitate din iodul tiroidian total ; iodură iodotirozine libere, iodopeptide de P.M. 4ooo cu reziduuri de MIT și DIT (fără T_4 sau T_3), analogi piruvici de MIT și DIT.

In cursul biosintezei se disting 3 etape esențiale :

- fixarea iodurei de către tiroidă ;
- formarea iodotirozinelor ;

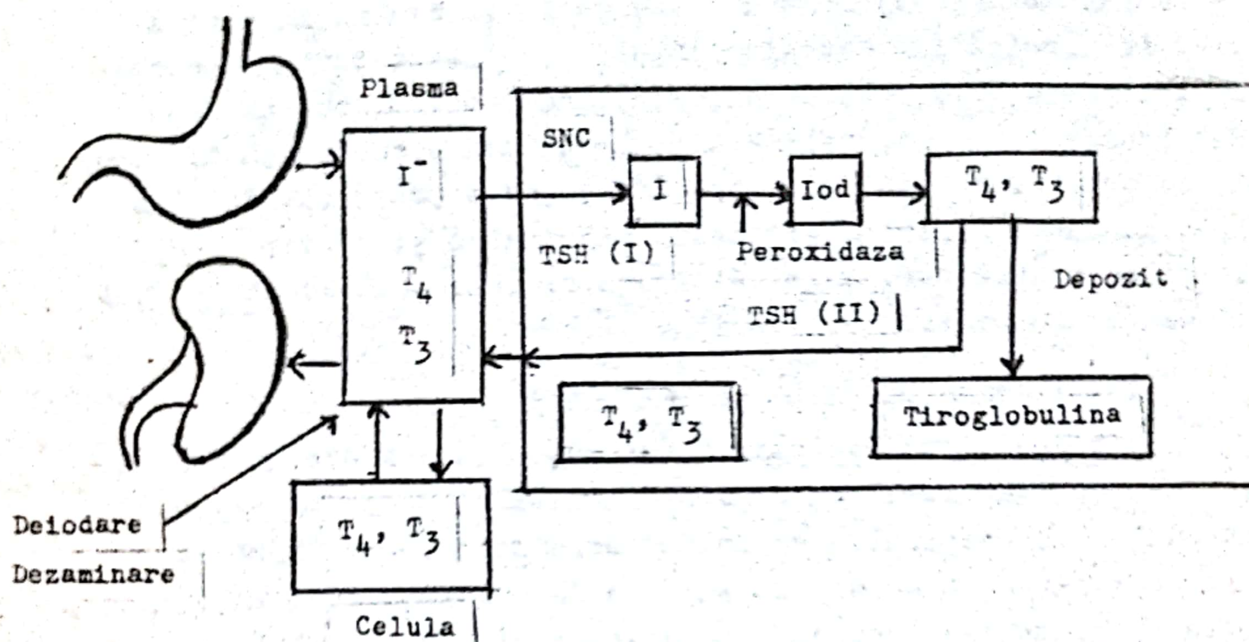


Fig. 5 - Circuitul iodului în organism şi în glanda tiroidă.

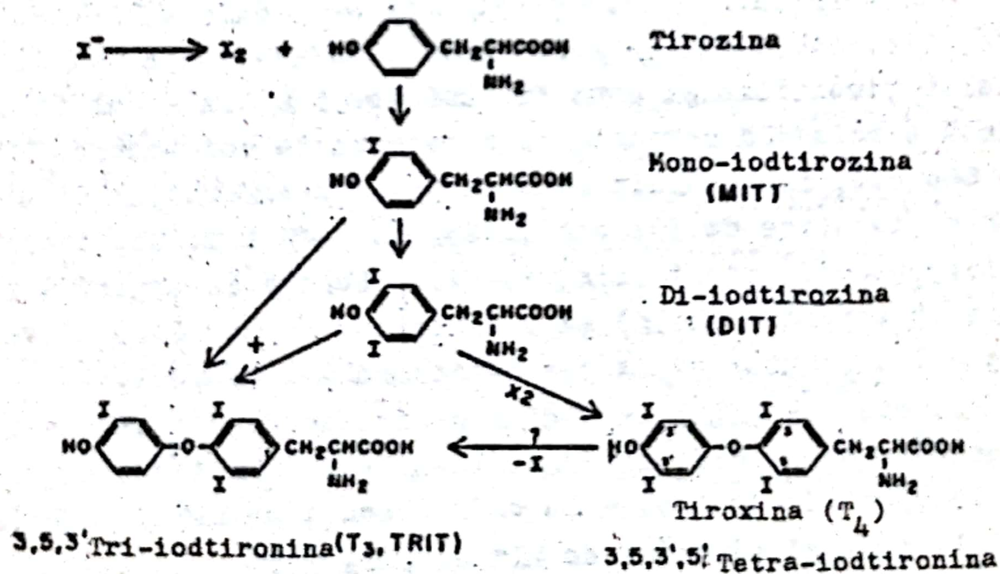


Fig. 6 - Biosinteza hormonilor tiroidieni

- cuplajul iodotirozinelor în iodotironine ;

la care se adaugă :

- proteoliza tireoglobulinei, cu eliberarea iodotironinelor în circulația sanguină;

- deiodația în tiroidă a iodotirozinelor, formate prin proteoliză precedentă, care permite o reciclare a iodului eliberat.

<u>Fixarea iodului</u>. Aportul alimentar de iod este sub formă minerală și organică : după reducerea în iodură este absorbit prin mucoasa intestinală și apoi captat preferențial de tiroidă.

Penetrarea iodului în tiroidă este egală cu eliminarea sa renală, de 70 µg/24 ore. Se semnalează rolul gușigen a unor ape alimentare care nu conțin suficiente ioduri; se produce o hipertrofie a glandei care caută să compenseze deficitul prin o reacție de hiperproducție hormonală.

Fixarea iodurei poate fi studiată "in vivo" prin administrare de doze trasoare de radio-iod (^{131}I sau ^{125}I), după inhibarea prealabilă a sintezei iodotirozinelor sau iodotironinelor cu antitiroidiene de sinteză (propilthio-uracil). Se stabilește un raport între concentrația în iodură a tirozinei și concentrația în iodură a serului (raport T/S). Variațiilor raportului T/S în funcție de timp, releva că iodura este captată rapid și foarte repede atinge un "prag", iar variațiile raportului T/S în funcție de concentrații crescînde în iodură relevă că diminuarea sa poate marca o captare glandulară "limitată".

Captarea iodului poate fi inhibată, fie prin anioni ca CNS^- (thiocianic) și ClO_4 - (perclorio), fie prin dinitrofenol sau unele heterozide cardiotonice ca ouabaina. Acțiunea gușigenă a ionilor CNS^- este clasică; ei pot proveni din unele alimente (varză) și absorbția excesivă a acestor alimente ar putea explica, într-o oarecare măsură, gușa endemică a unor anumite regiuni - în acest caz aportul de ioduri exogene este normal ; sau ei pot fi formați plecînd de la izothiocianați, glicozide cianogenetice etc.

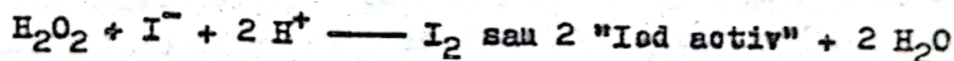
Transportul iodurei implică un mecanism activ care necesită oxigen. Inhibitorii respiratori (cianura), agenții care împiedică formarea de ATP (2,4-dinitrofenol), împiedică fixarea iodului. Me-

canismul depinde de o adenozin-trifosfatază care este inhibată de ouabaină a cărei activitate este asigurată la transportul de Na^+ şi K^+; deci aceasta se opune la captarea de potasiu şi de iod.

Activitatea ATP-azică este localizată în membranele celulare; acea apicală controlează transferul de iodură a celulei spre substanţa coloidală, iar la nivelul celei bazale are loc concentraţia de iod.

Captarea iodurei este stimulată de hormonul tireotrop (TSH) - creşterea raportului T/S.

Formarea iodotirozinelor. Această formare implică două etape : oxidaţia iodurei şi iodaţia reziduurilor de tirozină a tiroglobulinei. Dat fiind potenţialul de oxido-reducere ridicat al reacţiei $2\ I^- \text{ —— } I_2 + 2$ (iod molecular), numai O_2 şi H_2O_2 pot oxida iodura. Omogenate de tiroidă pot cataliza iodaţia tirozinei în prezenţa iodurei şi a unui sistem generator de H_2O_2, cum este sistemul glucozo-glucoză oxidază (Alexander). Participarea unei peroxidaze este verosimilă. In patologie există guşe familiare, guşe cu surditate - muţenie (sindrom Pendred) care sînt provocate de lipsa acestei peroxidaze. Dacă în cursul unei probe de fixare cu ^{131}I, se administrează thiocianat, radioactivitatea normală de fixare pe tiroidă descreşte brutal; thiocianatul a eliberat deci o mare cantitate de iodură care nu a servit la sinteza de iodotirozine. Pentru originea tiroidiană a H_2O_2 se invocă prezenţa unui sistem enzimatic complex care comportă nucleotide flavinice şi piridinice.



$$H_2O_2 + I^- + 2\ H^+ \text{ —— } I_2 \text{ sau } 2\ \text{"Iod activ"} + 2\ H_2O$$

"Iodul activ" se poate substitui hidrogenilor în orto a funcţiei fenol a tirozinei şi pretiroglobulină, probabil în prezenţa unei tirozin-iodaze.

In cadrul secvenţei iodaţiilor se pare că reziduurile de tirozină pot da naştere după poziţia lor în moleculă", fie la reziduuri de MIT fie la reziduuri de DIT, şi nu se produc succesiv mai întîi mono şi apoi di-iodaţia. Nu se cunoaşte dacă există o singură enzimă capabilă să realizeze oxidaţia şi iodaţia, sau două

enzime distincte ; peroxidază şi o iodază.

<u>Formarea iodotironinelor</u>. In 1927, Harington şi Barger au emis ipoteza că tiroxina este formată din condensarea a două molecule de DIT, cu pierderea unui rest de alanină, în molecula de tiroglobulină. In 1937 Von Muntzenbecher "in vitro", incubînd DIT cu un exces de iod, constată formarea de mici cantităţi de tiroxină.

Lissitzky şi colab. au demonstrat, utilizînd o tehnică de dublu marcaj, că reînnoirea iodului celor două cicluri T_4 sau T_3 este heterogenă şi conclud că sinteza se efectuează în felul următor :

T_4 : plecînd de la un reziduu de DIT a tiroglobulinei, care furnizează ciclul care are lanţul alanină şi pe care se fixează o moleculă de DIT liberă ;

T_3 : plecînd de la un reziduu de DIT a tiroglobulinei pe care se fixează o moleculă de MIT liber ; este sigur că T_3 nu provine din deiodaţia parţială a lui T_4.

Mecanismul condensării nu relevă nici o enzimă caracteristică ; sinteza lui T_4 pare să fie esenţial chimică. Hillman a demonstrat că DIT se condensează uşor "in vitro", cu analogul său piruvic, ac.3,5-di-iodo-4-hidroxifenil piruvic (DIHPPA), pentru a forma T_4.

Pentru sinteza lui T_3, ac.3-mono-iodo-4-hidroxifenil piruvic (MIHPPA) înlocuieşte DIHPPA.

In patologie se observă defecte ale acestui cuplaj cînd prin studii cromatografice ale biopsiei de tiroidă, se constată că iodul organic tiroidian este conţinut 6o-7o % de DIT, 21-25 % de MIT, restul fiind constituit din ioduri în timp ce T_4 şi T_3 reprezintă mai puţin de 1 % din total.

<u>Proteoliza tiroglobulinei</u>. Pentru a se permite trecerea hormonilor tiroidieni (T_4 şi T_3) în sînge este necesară proteoliza "in situ" a tiroglobulinei; aceasta se realizează sub acţiunea enzimatică a unor catepsine lizozomale şi este favorizată de tireostimulină (TSH). Proteoliza eliberează iodotironine, iodotirozine şi iodopeptide dializabile (P.M.3ooo-4ooo) care nu conţin decît iodotirozine. Subiecţii atinşi de cretinism au în serul sanghin

peptide iodate anormale care pot corespunde fie unei anomalii în degradarea tiroglobulinei, fie unei anomalii în biosinteză; aceste iodopeptide pot fi considerate ca precursori care trec în sînge. In anumite circumstanțe patologice ca tiroidita cronică a lui Hashimoto, tiroglobulina poate trece în circulația generală și să se comporte ca un auto-antigen ; subiectul fabrică auto-anticorpii anti-tiroglobulinici care se pot pune în evidența prin metoda imunodifuziei, hemaglutinației sau fixării complementului.

Deiodația iodotirozinelor. Iodotirozinele sînt rapid deiodate de către o iodotirozin-deiodază localizată la nivelul microzomilor celulelor tiroidiene ; enzima acționează specific numai asupra iodotirozinelor libere, și nu asupra tireoglobulinei sau altor proteine iodate.

Această deiodație permite un reciclaj foarte mare a iodului de origine intratiroidiană, care constituie al doilea "pool" de iodură pentru a-l distinge de primul "pool" de iodură care provine din sînge.

In patologie se descriu hipoparatiroidii cu gușă caracterizate printr-un deficit de deiodază ; dacă se efectuează o probă cu DIT radio-activ (administrat intra-venos) după 4 ore se găsește 6o % în urini în timp ce la subiectul normal este 3 % ; administrarea de iod (soluție Lugol) vindecă hipotiroidia și gușa.

Transportul seric

Serul sanguin conține 5o-8o ug %o iod ; 1/1o în stare de iodură restul fiind reprezentat de iodotironine: T_4 (9o %) T_3, sulfo-conjugați de T_3, urme de derivați piruvici și acetici de T_4 și T_3.

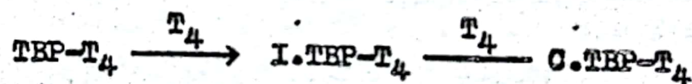
Cea mai mare parte din iodul organic precipită odată cu proteinele în prezența agenților clasici de deproteinizare, în timp ce iodura rămîne în supernatant. Deci iodul tiroidian este legat de proteine (PBI sau protein bound iodine). Electroforetic s-au localizat proteinele care leagă iodotironinele radioactive : o globulină (glicoproteină) între alfa$_1$ și alfa$_2$ globuline, care rețin cea mai mare parte din T_4 și de asemeni T_3 (TBG sau Thyro-

xine binding globulin); o prealbulină (TBPA(bogată în triptofan, care poate fixe T_4 serum albulina (TBA) care cînd este în exces leagă T_4 şi T_3.

Marea aviditate a TBG pentru T_4 explică foarte slabă concentraţie de T_4 liberă : în serul uman va fi de 10^{-1} ug, deci mai puţin de o,1 % din tiroxina totală. Schimbul T_4 liberă - T_4 combinată este foarte rapid şi permanent există o deplasare a echilibrului care evoluează în sensul apariţiei de T_4 liberă.

Afinitatea TBG pentru T_3 este slabă iar legarea sa este mai labilă ; astfel T_3 va difuza mai uşor spre receptorii celulari. Utilizarea sa tisulară este accelerată şi îi poate explica, în parte, marea activitate biologică în timp ce concentraţia serică este net mai slabă.

Difuziunea spre celule este uşurată prin intervenţia proteinelor de legătură din lichidele interstiţiale (I. TBP) şi din celule (C.TBP); după secvenţa :



$$TBP\text{-}T_4 \xrightarrow{T_4} I.TBP\text{-}T_4 \xrightarrow{T_4} C.TBP\text{-}T_4$$

Catabolismul hormonilor tiroidieni

Deşi efectul foarte prelungit a unei doze unice de T_4 relevă că inactivarea sa în organism este lentă, totuşi tiroidectomia este urmată imediat de o micşorare rapidă a concentraţiilor de PBI cu consecinţe metabolice care arată că rezerva hormonală tisulară se epuizează progresiv. Dat fiind structura lor s-au descris trei căi de inactivare şi degradare.

Deiodaţia la nivelul celulelor receptoare. Deiodarea este un mecanism de inactivare a hormonilor şi de reglare a concentraţiilor lor celulare (Lissitsky). Ficatul, rinichii, creierul, muşchii scheletici, splina, inima deiodează iodotironinele, prin trei sisteme enzimatice : tiroxin-deiodază, localizată la nivelul mitocondriilor din muşchii scheletici şi ficatul de iepure deiodează în special T_4 acţionînd exclusiv în prezenţa flavin mononucleotidei (FMN), oxigenului şi luminei şi alte două enzime (localizate la nivelul microzomilor din ficatul de şobolan) care funcţionează nu-

mai cu prezența oxigenului. Acțiunea lor implică următoarele etape :

- oxidarea funcției fenol cu formarea unui compus semi-chinonic (radical liber) ;
- unirea acestui radical cu o proteină specifica sau nu;
- degradarea complexului proteină-hormon cu eliberare de iodură, DIT și un compus ce reprezintă ciclul fenolic neiodat (derivat de hidrochinină).

Proteinele care transportă T_4 (TBP) sînt inhibitori puternici ai deiodației : iodotironinele care sînt fixate sub formă chimică pe aceste proteine specifice (mecanism diferit de acel al unirii compusului semi-chinonic cu proteina) nu sînt oxidabile și nu pot fi deiodate ; chiar combinațiile lor labile cu proteinele celulare (C.TBP) pot de asemeni împiedica deiodația. Reglarea micilor cantități de iodotironine libere ale celulei depinde deci de numărul de sisteme enzimatice ale deiodației și de numărul de site celulare capabile să fixeze reversibil hormonii.

Conjugarea funcției fenol. Se poate realiza în trei feluri :

- Glucuro-conjugare : aceasta este marcantă în special pentru T_4, apoi pentru T_3, T_2, $T_3$1, ac.iodotiroacetic, ac.iodotiropropionic, care pot fi glucuro-conjugați în ficat, și apoi trecuți în intestin prin intermediul bilei. Bacteriile intestinale bogate în beta-glucuronidază pot regenera o anumită cantitate de hormoni liberi care apoi sînt fie reabsorbiți fie excretați prin fecale.

- Sulfo-conjugare : aceasta este mai marcantă pentru T_3; sulfo-conjugații mai stabili pot constitui o formă de rezervă periferică utilizabilă în caz de carență.
- O metilație : aceasta are o importanță redusă.
- Degradarea legăturii alanil. Prin transaminare sau dezaminare oxidativă se pot obține analogii piruvici corespunzători iodotironinelor. Acești derivați, prin decarboxilare oxidativă sînt transformați în derivați acetici : ac.3,5, 3', 5'-tetraiodotiroacetic (TETRAC) și ac. 3,5,3'-triiodotiroacetic (TRIAC). Participarea acestor reacții de dezaminare și decarboxilare este

cantitativ slaba și produșii formați nu sînt forme imediat active la nivelul receptorilor celulari.

Acțiunea hormonilor tiroidieni

Compușii iodați extrași din corpul tiroid, nu sînt toți hormoni tiroidieni, calitatea hormonală fiind recunoscută nu numai pentru acei care sînt prezenți în sînge, în special în sîngele venos eferent al glandei și sînt capabili să corijeze tulburările consecutive tiroidectomiei. După aceste criterii, numai tironinele iodate reprezintă hormoni tiroidieni, tirozinele iodate (MIT și DIT) nefiind decît precursori lipsiți de acțiuni biologice specifice.

Efectele biologice ale tironinelor iodate sînt sensibil identice, numai gradul lor de activitate este diferit; schematic, luînd activitatea tiroxinei ca element de referință (dîndu-i arbitrar valoarea 100) se pot clasifica astfel :

3-3'	diiodotironina (T_2)	80
3-5-3'	triiodotironina (T_3).....	500-700
3-3'-5	triiodotironina (T_3')	15
	tetraiodotironina (T_4)....	100

Activitatea lor biologică depinde deci de structura moleculei, dar de asemeni și de prezența iodului, deoarece nici un alt halogen nu-l poate înlocui fără să le diminue activitatea; dacă tironinele bromate sînt încă destul de active, tironinele clorate sînt incapabile să compenseze efectele tiroidectomiei.

Efectul pe metabolisme. Acțiunea cea mai remarcabilă a hormonilor tiroidieni este creșterea consumului de bază a oxigenului de către țesuturi, cu deosebire la homeoterme. Influențează metabolismul gazos al mușchilor scheletici, miocardului, ficatului, pielii, rinichilor și nu acționează asupra metabolismului cerebral, pulmonilor, gonadelor, splinei și ganglionilor limfatici, mușchilor netezi, deși creierul și gonadele necesită în cursul dezvoltării prezența acestor hormoni.

Tiroidectomia experimentală este urmată la animalul adult de scăderea progresivă a metabolismului bazal, pînă la - 35 % după

5o de zile ; deci aproape 4o % din producţia de căldură este sub control tiroidian. La animalul tireopriv sau la subiectul mixedematos, administrarea de tiroxină readuce metabolismul bazal la valori normale şi îl poate depăşi dacă doza administrată este mare. La subiectul normal, efectul hipermetabolizant este proporţional cu doza administrată : injectarea a 1 mg de tiroxină creşte metabolismul bazal cu 15 %, cu 3 mg este de 5o %. Rezultă din această creştere a consumului de oxigen o diminuare a rezistenţei la anoxie.

Această acţiune hipermetabolizantă ce se traduce global prin creşterea metabolismului bazal, se exercită pe cele trei mari metabolisme. Dacă glicemia este normală, rezervele de glicogen hepatic sînt diminuate, cu toată accelerarea absorbţiei intestinale de glucoză. Pierderile azotate (ureea urinară) sînt crescute, traducînd o intensificare a catabolismului proteic ce poate ajunge la un bilanţ azotat negativ dacă pierderile nu sînt compensate printr-un aport suficient de azot alimentar. Catabolismul lipidic este crescut, ducînd la diminuarea rezervelor de grăsimi din organism.

Efectul asupra creşterii şi diferenţierii, se demonstrează prin oprirea metamorfozelor la mormolocii de broască după titoidectomie şi restabilirea după administrarea de tiroxină. La mamifere şi om, tiroidectomia în perioada de creştere încetineşte dezvoltarea, cu deosebire a creierului (cretinism), a oaselor (nanism) şi a organelor sexuale.

Hormonii tiroidieni influenţează creşterea scheletului, mai ales acţionînd asupra creşterii epifizare şi osteogenezei encondrale. Dacă hipotiroidia este precoce, corecţia tulburărilor este dificilă; dacă se instalează tîrziu după naştere alterările de creştere sînt mai puţin nete şi pot fi corijate prin administrare de hormoni. In acest stadiu, tiroxina acţionează în sînge în sinergie cu hormonul de creştere hipofizar (STH) care îi potenţializează efectele.

Efectul asupra sistemului nervos. Tiroida fetală începe să funcţioneze la om din a patra lună de viaţă intra-uterină; ea intervine probabil în maturarea anumitor centri din creier. Tiro-

idectomia sau hipotiroidia instalată în cursul dezvoltării sistemului nervos la animalele tinere, determină reducerea mielinizării, reducerea numărului de neuroni și diminuarea procentului de apă în sistemul nervos central. Administrarea hormonilor tiroidieni are efecte terapeutice, numai dacă precede aceste modificări care funcțional relevă cretinismul. Efectele hiperfuncției tiroidiene sau administrării exogene de tiroxină asupra sistemului nervos se manifestă prin creșterea excitabilității, a capacității de ideație, a emotivității, cu scăderea perioadei de latență a reflexelor și hiperreflexie; apare tremur, teamă, neliniște. Creșterea excitabilității sistemului nervos vegetativ interesează atît simpaticul cît și parasimpaticul și se manifestă prin accelerarea pulsului, creșterea debitului circulator, dilatarea pupilelor, secreție sudorală, hipermobilitate și secreție digestivă.

Mecanismul de acțiune a hormonilor tiroidieni

S-a dovedit experimental că hormonii tiroidieni își exercită efectele direct pe elemente celulare stimulîndu-le activitatea; - simpatectomia , secționarea trunchiurilor nervoase distribuite la membre, secționarea sau distrugerea medulară, nu împiedică creșterea schimburilor gazoase respiratorii sub acțiunea lor ; - acțiunea hipermetabolizantă ei o exercită și pe un țesut grefat; in vitro, consumul de oxigen a unor fragmente tisulare prelevate de la animale normale sau tratate cu tiroxină este superior față de acela a unor fragmente tisulare identice prelevate de la animale tireoprive.

S-a demonstrat că tiroxina produce alterarea și distrugerea mitocondriilor ; administrată "in vivo" sau adăugată "in vitro", decuplează fosforilația oxidativă a mitocondriilor. Modul de acțiune a hormonilor tiroidieni a rezultat din faptul că tiroxina administrată "in vivo" sau adăugată "in vitro" determină alterarea mitocondriilor care se umflă prin penetrare activă de apă și deci efectul său primar ar fi creșterea permeabilității membranelor mitocondriale.

In doze fiziologice hormonii tiroidieni ar acționa menținînd un echilibru optim între sinteza combinațiilor fosforice și



consumul de oxigen, fiind depozitare de energie; pe cînd în doze puternice, dimpotrivă, mărind consumul de oxigen ar acţiona ca un agent de decuplare a proceselor de fosforilare oxidativă.

Pe de altă parte s-a demonstrat că tiroxina stimulează respiraţia celulară acţionînd asupra fosforilării şi altor enzime respiratorii. Antibiotice care inhibă sinteza de acizi ribonucleici şi deci de proteine (puromicina, actinomicina D) inhibă efectul calorigenic al hormonilor tiroidieni. Widnell şi Tata constată că activitatea specifică a RNA - polimerazei nucleare a ficatului de şobolan, diminua cu 60 % după tiroidectomie, şi revine la valoarea normală după injectarea de tri-iodo-tironină; deci efectul acesteia asupra biosintezei de proteine poate fi ataşat la activarea RNA - polimerazei nucleare.

Rezultă că hormonii tiroidieni acţioneaza în mod primar asupra biosintezei proteinelor, efectul calorigen şi cel de activare a creşterii fiind secundare.

<u>Reglarea formarii şi secreţiei hormonilor tiroidieni</u>

Activitatea tiroidei este controlata de adenohipofiză, deoarece hipofizectomia antreneaza atrofierea glandei, epiteliul ei devenind plat (imagine de repaus).TSH (tyroid stimulating hormone) intensifică producerea şi secreţia hormonilor tiroidieni, acţionînd în toate etapele de biosinteza; activeaza captarea iodului şi formarea iodotironinelor şi lansarea lor în circulaţia sanghină. Secreţia de TSH este ea însăşi stimulată de TRF (thyreotropin releasing factor) sintetizat în hipotalamusul anterior.

Hormonii tiroidieni intervin în reglarea hipofizară a propriei lor secreţii. Scăderea lor în sînge stimulează prin hipotalamus şi în măsură mai mică prin adenohipofiză, secreţia de TSH, iar creşterea lor o inhibă. Asupra centrilor hipotalamici acţionează direct hormonii tiroidieni din sînge concentraţii mici stimulînd secreţia de TRF, iar cele mari inhibînd-o.

Adenohipofiza printr-un mecanism de feed-back menţine concentraţia sanghină a hormonilor tiroidieni, iar hipotalamusul o ajustează.

Scăderea moderată a temperaturii ambiante hipoxia, solicitările psihice şi fizice determină, prin sistemul limbic, acti-

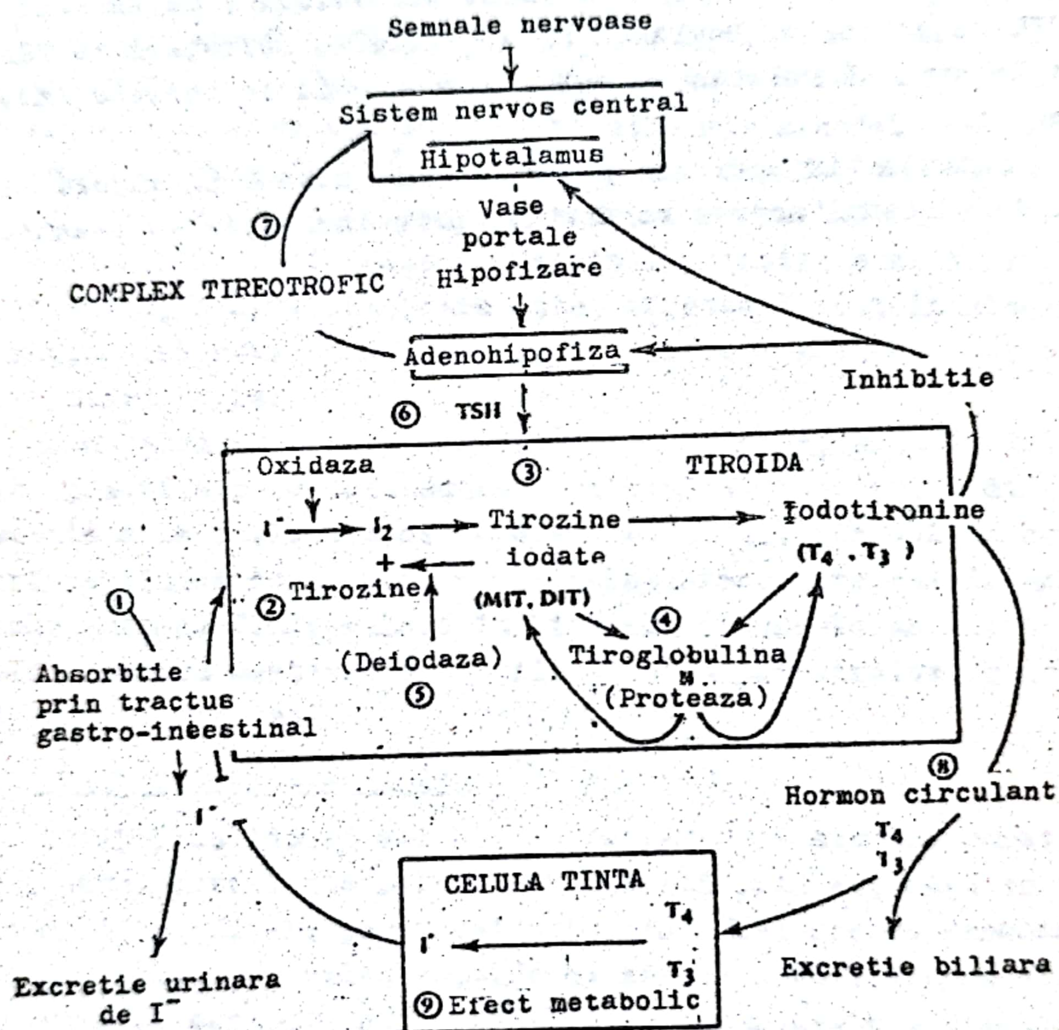


Fig. 7 – Ciclul iodurei şi controlul neuro-endocrin a funcţiei tiroidiene.

varea secreţiilor de TRF ——— TSH ——— T_4, T_3, paralel cu activarea adrenosimpatică, în cadrul unei reacţii ergotrope. Stress-ul puternic (frig intens, traumatisme, suprasolicitări emoţionale) reduce secreţia de hormoni tiroidieni ; de asemeni după ACTH şi cortizon. Reglarea hipotalamică a secreţiei de TRF se face în strînsă relaţie cu rolul hipotalamic în termoreglare şi metabolism.

Funcţia tiroidei mai poate fi influenţată în măsură mai mică şi de sistemul nervos vegetativ, prin inervaţia sa vasomotoare.

Paratiroidele

Glandele paratiroide sînt în general în număr de patru (paratiroide superioare și paratiroide inferioare) situate posterior tiroidei de care aderă fără a avea însă relații funcționale. De origine endodermică au dimensiuni mici, cîntărind în totalitate 100-150 mg. Histologic, celulele secretoare ale glandei dispuse în cordoane sînt de două feluri : clare sau principale, cu nuclei mari care ocupă aproape toată celula și oxifile, cu nuclei mici și cu granule eozinofile în citoplasmă. Celulele principale sînt responsabile de secreția hormonală care este, vărsată direct în sînge. Irigația sanguină este abundentă. Inervația este redusă și probabil de natură vasomotorie.

Din cauza imediatei vecinătăți cu tiroida, abia în 1891, cînd Gley practică paratiroidectomia selectivă, s-au putut diferenția efectele sale biologice de cele ale tiroidei. Secretă un hormon de natură peptidică cunoscută, numit parathormon. Are rol în menținerea echilibrului fosfo-calcic în lichidul extracelular fiind indispensabil pentru menținerea vieții; ablația paratiroidelor produce tetanie și moartea.

Hormonul paratiroidian

In 1925 Collip și colab., au preparat un extract paratiroidian a cărui activitate a fost demonstrată prin acțiunea sa asupra calcemiei la cîinele paratiroidectomizat. Mai recent Rasmussen și Craig au izolat mai multe peptide de mărimi diferite care sînt biologic active; cea mai activă fiind acea cu greutate moleculară cea mai mare (9500). Hormonul paratiroidian conține 84 aminoacizi dispuși într-o secvență unipeptidică în mare parte cunoscuți (Potts și colab.). Există unele diferențe după specie, structura parathormonului uman fiind apropiată de aceea a parathormonului de bou și de porc. Secvența de aminoacizi 1-34 a fost stabilită și realizată prin sinteză. Pentru conservarea activității biologice a hormonului nu este indispensabilă integritatea peptidei formată din 84 aminoacizi; fracția 1-34 a peptidei este activă, indiferent de originea animală. Hormonul paratiroidian este elaborat plecînd de la un prohormon, care este un peptid de dimensiuni moleculare superioare

(1o5 aminoacizi şi P.M. 12.ooo pentru pro-hormonul bovin) şi care posedă unele activităţi hormonale. Se formează în celulele glandulare şi se consideră că el constituie o rezervă hormonală din care hormonul propriu zis este eliberat printr-o proteoliză parţială specifică. In circulaţie peptida secretată (84 aminoacizi) este rapid scindată în mai multe fragmente (cel puţin două). Este o simplă etapă de degradare metabolică; însă deoarece integritatea lanţului peptidic nu este indispensbil manifestării activităţii activităţii biologice (peptida 1-34 este înzestrată cu activitate hormonală) acest clivaj molecular, la periferie, în apropierea receptorilor, ar putea fi o etapă prealabilă necesară fixării şi acţiunii hormonului pe efectorii săi.

Parathormonul este o moleculă de natură proteică, cu mici diferenţe în secvenţa aminoacizilor constitutivi în funcţie de specia de animal. Preparatele hormonale utilizate în terapeutică fiind de natură extractivă, injectate la om (sau un animal de altă specie) se comportă ca antigeni, determinînd apariţia de anticorpi (veritabili anti-hormoni). Aceste proprietăţi antigenice s-au utilizat pentru dozarea hormonului în medii biologice prin metoda radio-imunologică.

Acţiunea hormonului paratiroidian

Administrarea de extracte paratiroidiene, sau de parathormon produce la animale şi la om creşterea concentraţiei calciului seric şi scăderea fosforului, ca urmare a fosfaturiei. S-a considerat mult timp că efectele sale primare s-ar exercita fie asupra oaselor fie asupra rinichilor, iar cu privire la modul de acţiune au existat două teorii: - una renală (fosfaturică) care susţine că PTH-ul acţionează primar asupra rinichiului, producînd ca urmare a fosfaturiei scăderea fosfaţilor serici, hipercalcemia fiind consecutivă mobilizării compensatoare secundare a calciului osos şi una osoasă (osteolitică) care afirma ca PTH-ul are un efect primar pe oase.

In prezent se cunoaşte că hormonul este unic şi posedă două funcţii majore : creşte calcemia, prin eliberare de calciu osos şi creşte fosfaturia, prin diminuarea reabsorbţiei tubulare a fosfaţilor. Aceste două acţiuni sînt numai aparent independente deoarece s-a demonstrat că toate peptidele cu activitate hormonală,

care au fost izolate, posedă totodată activitate hipercalcemiantă şi activitate fosfaturică ceea ce exclude existenţa a doi hormoni distincţi. In plus la nivelul mucoasei intestinale, el poate favoriza în sinergie cu vitamina D absorbţia de calciu.

Efectul pe ţesutul osos. Tesutul osos, care reprezintă o diferenţiere a ţesutului conjunctiv, este constituit dintr-o tramă organică cu 4-5 % substanţă fundamentală (glicoproteină) şi pe care sînt fixate sărurile fosfo-calcice. Celulele conjunctive originale dau naştere la osteoblaste în osteogeneză şi la osteoclaste în osteoliză, ambele procese fiind într-o stare de echilibru dinamic. Depozitele de săruri minerale, care dau ţesutului osos densitatea şi duritatea, se fac pe fibrele colagene şi 3/4 sînt constituite din fosfatul tricalcic. Prin studiul spectrului de difracţie la raze X s-a stabilit că este vorba esenţial de o hidroxiapatită cu formula : 3 $(PO_4)_2Ca_3$ $2(H_2O)$. Cristalul osos este format prin aglomerarea unui mare număr de molecule de hidroxiapatită.

Cantitatea de calciu fixată astfel pe ţesutul osos este considerabilă; la omul adult atinge 1000 g calciu metal pentru ansamblul scheletului. Utilizîndu-se radiocalciu (^{45}Ca) s-a determinat că numai o mică fracţiune din aceasta este disponibil şi poate participa la schimburi biologice. Cantitatea de calciu osos care se poate schimba rapid (18-24 ore) nu depăşeşte la om 4 g şi din acest punct de vedere Neuman consideră două zone diferenţiate în cristalul osos:

- una profundă, relativ fixă, constituită din agregate de molecule de hidroxiapatită ;
- alta, superficială, (coroana ionizată pericristalină) a cărui elemente nu sînt unite într-o moleculă, ci se află disociate în stare de ioni: PO_4 , Ca^+, H^+, şi OH^- de hidroxiapatită şi deasemeni CO_3^{2-}, Mg^{++} şi citrat (Cit^{2-}), care provin din metabolismul osteoblastelor şi osteoclastelor.

Toate aceste elemente aflate în lichidul interstiţial osos, care la rîndul său este în contact cu lichidele extra-celulare, reprezintă fracţia labilă a elementelor minerale a osului cu care se fac schimburile între os şi mediul intern, în cadrul unui echilibru dinamic.

Dar schimburile pot să fie preponderente într-un sens sau altul, cînd masa cristalului creşte (osteogeneză) sau cînd ea dimi-

ţilor la tubul proximal şi stimulînd secreţia lor la tubul distal. Creşterea eliminării renale de fosfaţi, facilitează hipercalcemia prin hipofosforemia rezultată şi la care se adaugă şi o acţiune a hormonului asupra calciuriei. Se constată că, după paratiroidectomie, calciuria este crescută, apoi diminuă şi se stabilizează la un nivel mai inferior odată cu instalarea hipocalcemiei.

Această evoluţie relevă faptul că, la animalul paratiroidectomizat, reabsorbţia tubulară a calciului filtrat la glomeruli este diminuată (T_{mCa} coborît); atîta timp cît calcemia se menţine la valori ridicate, calciuria creşte, deoarece debitul de filtrare glomerulară depăşeşte posibilităţile de reabsorbţie şi diminuă, odată cu instalarea hipocalcemiei, cînd cantitatea filtrată la glomerul diminuă pînă egalizează sau devine inferioară posibilităţilor de reabsorbţie.

In hipoparatiroidie (experimentală sau clinică) injectarea de hormon mai întîi reduce debitul de eliminare renală a calciului, care va creşte apoi cînd se instalează hipercalcemia (Talmage).

Deci creşterea fosfaturiei şi scăderea calciuriei participă concomitent la acţiunea hiperglicemiantă a hormonului.

Acţiunea renală a PTH-ului, în special aceea privind fosfaturia, s-a considerat ca fiind acţiunea sa principală; hiperfosfaturia antrenînd o hipofosfatemie, care secundar conduce la hipercalcemie pentru a rămîne constantă valoarea produsului $PO_4H^- \times Ca^{++}$ (Albright).

Această interpretare este exclusivă şi numeroase observaţii au stabilit că acţiunea osoasă a hormonului este independentă de cea care se exercită pe rinichi;

- Paratiroidectomia este urmată de hipocalcemie la animalul nefrectomizat şi această hipocalcemie este corijată de PTH.
- Paratiroidele fiind intacte, nefrectomia nu produce hipocalcemie, cu toată hiperfosforemia.
- Parathormonul stimulează osteoclazia şi este hipercalcemiant la animalul nefrectomizat, în ciuda unei hiperfosforemii.
- Inainte sau în timpul unui tratament cu PTH, practicarea nefrectomiei bilaterale reduce efectele acestuia asupra fosforemiei (hipofosforemie), dar menţine acţiunea sa hipercalcemiantă.
- Injectarea de chelatori de ioni de Ca^{++} (citrat de sodiu,

EDTA), la cîinele nefrectomizat, produce hipocalcemie tranzitorie, urmată de hipercalcemie; această hipercalcemie reacţională corectoare, determinată prin stimularea funcţiei paratiroidiene indusă de hipocalcemie, lipseşte la animalul în prealabil paratiroidectomizat; ceea ce dovedeşte acţiunea hipercalcemiantă a PTH-ului, independentă de rinichi.

Astfel, se demonstrează diversitatea efectorilor pe care acţionează PTH-ul, însă modalitatea de acţiune hormonală fiind aceeaşi.

Efectul PTH-ului, constatat pe diferite categorii de celule, este reprezentat de activarea transportului de calciu spre exterior şi al fosfaţilor spre interiorul membranelor mitocondriale. La nivelul celulelor tubulare se acroşează pe un receptor specific şi activează o adenilciclază cu creşterea consecutivă de AMP_c intracelular. La nivelul osului, activitatea osteoclastelor ar consta tot într-un transport de membrană perfecţionat, cu un mecanism fundamental identic. Indiferent de receptor, fie pe ţesutul osos sau renal, acţiunile combinate ale PTH-ului concurează direct (osteoclazie-creşterea $Tm_{Ca^{++}}$ renal) sau indirect (diminuarea $Tm_{PO_4H}^{2-}$ renal) la creşterea calcemiei, care este caracteristică sa esenţială.

<u>Reglarea secreţiei de parathormon.</u> Secreţia, paratiroidiană este exclusiv umorală şi factorul care declanşează prin acţiune umorală directă pe celulele paratiroidiene secreţia de PTH, este nivelul calcemiei. Depinde, în primul rînd, de aportul calcic; un regim alimentar sărac în calciu, antrenează hipertrofia şi hiperplazia glandelor paratiroide, care reflectă o creştere a activităţii lor secretorii, pe cînd, un regim bogat în calciu produce hipoplazia paratiroidelor.

Experimental, perfuzia aparatului tiro-paratiroidian, izolat, cu sînge sărac în calciu, îmbogăţeşte lichidul de perfuzie cu un factor hipercalcemiant. Injectat la un alt animal (Patt şi Luckhardt, 1942), s-au readus în circulaţia generală a aceluiaşi animal (Foster, 1964), creşte calcemia. Debitul secreţiei hormonale este cu atît mai mare cu cît calcemia este mai joasă, şi invers. Calcemia reglează calcemia; modificările sale antrenînd variaţii de activitate paratiroidiană, adaptate în scopul corecţiei variaţiilor induse.

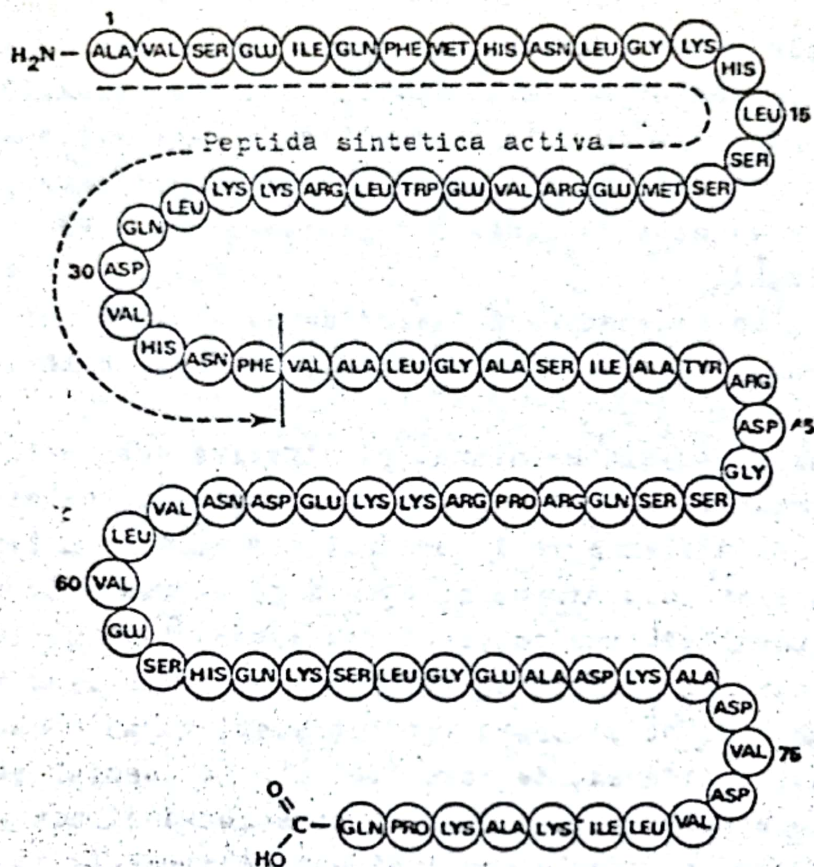


Fig. 8 – Secvența de aminoacizi a parathormonului bovin

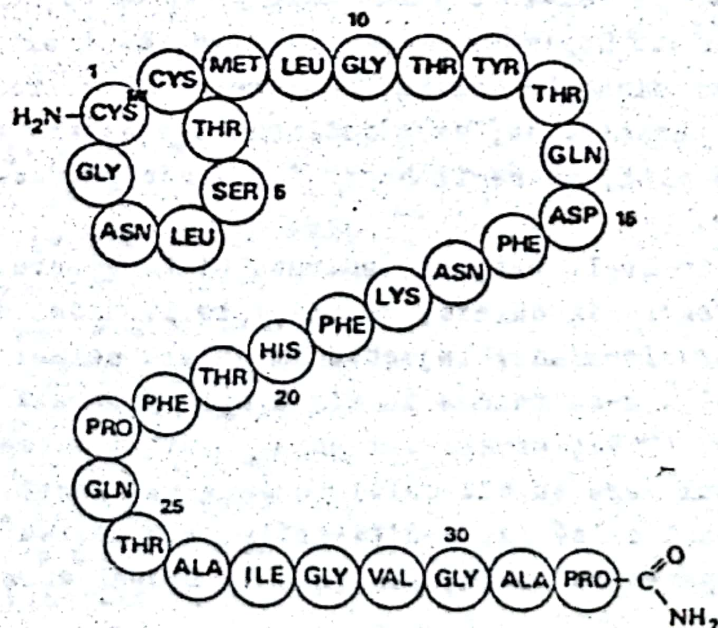


Fig. 9 – Secvența de aminoacizi a calcitoninei umane

Acest control, acţionează direct pe glandele paratiroide, independent de orice alt factor nervos sau umoral.

- Paratiroidele transplantate în orice zonă a corpului, deci total denervate, asigură în continuare homeostazia calcică.

- Nu se relevă intervenţia unei paratireostimuline (hormon paratireotrop) hipofizar, cu acţiune trofică pe celulele paratiroidiene, deoarece variaţiile, atît ale calcemiei cît şi fosforemiei, constatate în urma injectării de extracte de lob anterior de hipofiză, sînt independente de paratiroide.

Există corelaţii strînse între PTH şi vitamina D. Efectele hormonului pe os necesită prezenţa formei active a vitaminei D, 1,25-(OH_2)-D_3, iar sinteza sa în rinichi, necesită acţiunea renală a PTH-ului asupra eliminării de fosfaţi neorganici. Astfel se poate interpreta mecanismul fiziopatologic al stărilor de hipersecreţie paratiroidiană, în unele forme de insuficienţă funcţională renală care se acompaniază de diminuarea capacităţii renale de eliminare a fosfaţilor. Rezultă retenţie fosforată (hiperfosforemie) şi oprirea sintezei de 1-25 $(OH)_2$-D_3 în rinichi; absorbţia intestinală a calciului devine deficitară şi conduce la hipocalcemie şi la hiperparatiroidie consecutivă.

Calcitonina

Originea paratiroidiană a acestui factor hipocalcemiant a fost foarte discutată. Sensibilitatea proprie a glandelor paratiroide la concentraţia de calciu plasmatic permite reglarea activităţii lor secretorii în scopul menţinerei constante a calcmiei, dar perturbaţiile bruşte ale acesteia nu pot fi corectate numai prin acţiunea parathormonului, deoarece efectul său nu este imediat şi este durabil. In urma studiilor comparative ale evoluţiei unei hipercalcemii (prin perfuzie cu săruri de calciu), sau a unei hipocalcemii (prin injectare de EDTA) la animalul normal tiro-paratireopriv, s-a ajuns la concluzia că alături de PTH hipercalcemiant ar mai exista şi un factor hipocalcemiant paratiroidian sau tiroidian.

- Perfuzia, la cîine a aparatului tiro-paratiroidian izolat, cu sînge hipercalcic (calcemie = 120 mg/l) produce coborîrea calcemiei în circulaţia generală a animalului, care începe

Acest control, acţionează direct pe glandele paratiroide, independent de orice alt factor nervos sau umoral.

- Paratiroidele transplantate în orice zonă a corpului, deci total denervate, asigură în continuare homeostazia calcică.

- Nu se relevă intervenţia unei paratireostimuline (hormon paratireotrop) hipofizar, cu acţiune trofică pe celulele paratiroidiene, deoarece variaţiile, atît ale calcemiei cît şi fosforemiei, constatate în urma injectării de extracte de lob anterior de hipofiză, sînt independente de paratiroide.

Există corelaţii strînse între PTH şi vitamina D. Efectele hormonului pe os necesită prezenţa formei active a vitaminei D, 1,25-(OH_2)-D_3, iar sinteza sa în rinichi, necesită acţiunea renală a PTH-ului asupra eliminării de fosfaţi neorganici. Astfel se poate interpreta mecanismul fiziopatologic al stărilor de hipersecreţie paratiroidiană, în unele forme de insuficienţă funcţională renală care se acompaniază de diminuarea capacităţii renale de eliminare a fosfaţilor. Rezultă retenţie fosforată (hiperfosforemie) şi oprirea sintezei de 1-25 $(OH)_2$-D_3 în rinichi; absorbţia intestinală a calciului devine deficitară şi conduce la hipocalcemie şi la hiperparatiroidie consecutivă.

<u>Calcitonina</u>

Originea paratiroidiană a acestui factor hipocalcemiant a fost foarte discutată. Sensibilitatea proprie a glandelor paratiroide la concentraţia de calciu plasmatic permite reglarea activităţii lor secretorii în scopul menţinerei constante a calcemiei, dar perturbaţiile bruşte ale acesteia nu pot fi corectate numai prin acţiunea parathormonului, deoarece efectul său nu este imediat şi este durabil. In urma studiilor comparative ale evoluţiei unei hipe-hipercalcemii (prin perfuzie cu săruri de calciu), sau a unei hipocalcemii (prin injectare de EDTA) la animalul normal tiro-paratireopriv, s-a ajuns la concluzia că alături de PTH hipercalcemiant ar mai exista şi un factor hipocalcemiant paratiroidian sau tiroidian.

- Perfuzia, la cîine a aparatului tiro-paratiroidian izolat, cu sînge hipercalcic (calcemie = 120 mg/l) produce coborîrea calcemiei în circulaţia generală a animalului, care începe

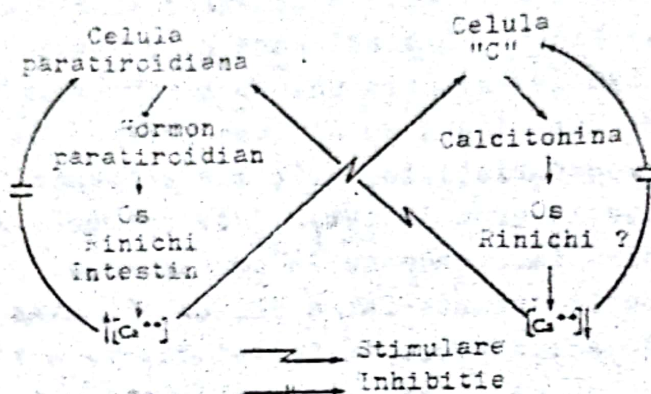


Fig. 10 - Controlul hormonal al homeostaziei calciului

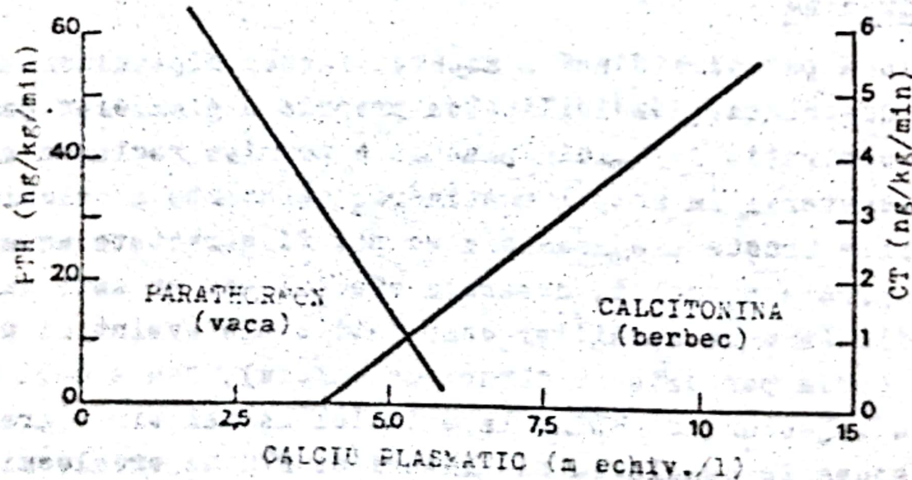


Fig. 11 - Raportul între concentraţia de paratnormon şi calcitonină în funcţie de calcemie.

să se manifeste după 14 minute, mai repede decît aceea care este consecutivă tiro-paratiroidectomie (Copp şi colab.,1962). Deci hipocalcemia nu se datorează simplei reduceri sau opriri a secreţiei de PTH, ci se adaugă intervenţia unui factor umoral specific hipocalcemiant.

- Dacă aparatul tiroparatiroidian este perfuzat cu sînge hipercalcic, lichidul de perfuzie culos este înzestrat cu proprietăţi hipocalcemiante; efectul fiind proporţional cu doza. Dacă lichidul de perfuzie este normocalcic, perfuzatul nu conţine factor hipocalcemiant.

Experienţele au fost confirmate şi pe alte specii de animale, îndeosebi berbec.

Modelul experimental realizează însă perfuzia de ansamblu a corpului tiroid a glandelor paratiroide şi deci nu permite precizarea originei exacte a factorului hipocalcemiant.

Hirsh şi Munson, 1963, descoperă la şobolan existenţa unui factor hipocalcemiant tiroidian, a cărui extracţie este simplă şi efectele reproductibile, iar Milhaud şi colab., 1965 pun în evidenţă existenţa sa în corpul tiroid uman, normal sau patologic (tumori). S-au obţinut tirocalcitonine purificate, plecînd de la glanda tiroidă de porc, care coboară atît calcemia cît şi fosfatemia. La şobolanul recent paratiroidectomizat, tirocalcitonina produce o hipocalcemie iar PTH-ul o hipercalcemie. Injectarea simultană, în doze apropiate, a acestor doi hormoni nu produce variaţii ale calcemiei. Tirocalcitonina şi PTH-ul coboară fosfatemia şi efectele lor se adiţionează în cazul injectării simultane.

S-a stabilit că hipercalcemia nu numai că inhibă secreţia de PTH, hormon hipercalcemiant, dar de asemeni stimulează secreţia de tirocalcitonină, hormon hipocalcemiant. Toate hipercalcemiile sînt sensibile la administrarea terapeutică de tirocalcitonină, însă se utilizează numai în cazul hipercalcemiei idiopatice.

Structura alfa-tirocalcitoninei a fost stabilită; este un polipeptid cu lanţ unic format din 32 aminoacizi (Neher şi colab.), a cărei sinteză chimică a fost realizată (Ritter şi colab). Există după specia de animal, mici diferenţe pe unii din aminoacizii constitutivi: la calcitonina de porc, moleculele de cisteină în poziţia 1 şi 7 sînt legate între ele printr-o punte disulfurică.

Locul de sinteză este situat la nivelul celulelor "bogate în mitocondrii", care se află în poziţie parafoliculară din glanda tiroidă.

Cum conţinutul corpului tiroid în calcitonină nu este modificat prin hipofizectomie şi cum această intervenţie nu antrenează modificări în structura celulelor parafoliculare, înseamnă că secreţia sa este, ca şi aceia a parathormonului, legată de calcemie; pentru aceasta factorul de secreţie fiind însă creşterea concentraţiei de calciu plasmatic.

Tirocalcitonina nu acţionează primitiv pe rinichi, deoarece ea este activă la animalul nefrectomizat şi nu provoacă calciurie la animalul normal; de asemeni nu pare să intervină diminuînd absorbţia intestinală de calciu, deoarece ea este activă la şobolanul supus unei diete calcice. Efectul său hipocalcemiant este consecinţa intervenţiei sale pe os, acţionînd probabil prin inhibarea rezorbţiei osoase. Această acţiune se exercită "in vivo" şi "in vitro" şi este independentă de aceia a parathormonului;

Cei doi hormoni, paratiroidian şi tirocalcitonina, acţionează foarte activ, însă în sens invers, asupra vitezei de osteoliză. Este deci un efect specific şi nu un efect prin antagonism hormonal.

Deci, reglarea calcemiei este asigurată prin secreţia a doi hormoni a căror efecte sînt opuse; unul hiper (parathormonul) şi altul hipo (tirocalcitonina); factorul secreţiei lor fiind nivelul concentraţiei de calciu plasmatic însăşi. Această dualitate hormonală asigură o reglare mai exactă şi eficace a calcemiei; totuşi cei doi hormoni se arată de valori fiziologice inegale, deoarece după tiroparatiroidectomie se produce întotdeauna hipocalcemia, cu consecinţele sale, adică tulburări care rezultă din suprimarea factorului hormonal hipercalcemiant.

Glandele suprarenale

Glandele suprarenale pereche sînt situate în regiunea polului superior al rinichiului. Conțin o porțiune medulară și una corticală, între ele neriind nici o legătură funcțională directă, asocierea lor topografică fiind o întîmplare.

Medulosuprarenala

Este de origine ectodermică neurală, din neuroblaștii migrați din crestele neurale, care dau naștere și ganglionilor simpatici. Reprezintă 1/5-1/6 din suprarenală. Histologic, se recunosc două tipuri de celule glandulare: celule cromofobe (ragiocrome) și celule cromofile (hialocrome); cele din urmă reprezintă omologii neuronilor postganglionari și sînt cele mai abundente. Semnificația lor funcțională este discutabilă: fie o dualitate celulară care corespunde la două activități secretorii diferite (producerea separată de adrenalină și noradrenalină), fie două stadii funcționale ale aceleiași activități secretorii.

Hormonii medulo-suprarenali. In țesuturile de mamifere se găsesc trei catecolamine: dopamina, noradrenalina și adrenalina.

Adrenalina și noradrenalina există în celulele secretante ale medulosuprarenalei; adrenalina (2,5 mg/g, de țesut M.S. de bou) joacă rol important ca hormon glandular, fiind eliminată în cantități mari după stimulări "stressante"; noradrenalina (1 mg/g, de țesut M.S. de bou) poate fi secretată de asemeni ca hormon glandular, dar joacă și un rol fundamental ca "neurotransmițător" la nivelul sistemului nervos simpatic. Impulsurile nervoase care ajung la terminațiile nervilor permit eliberarea a mici cantități de noradrenalină, care stimulează sau inhibă activitatea celulelor țesutului receptor. Concentrația de noradrenalină la nivelul regiunilor terminale a neuronilor este de 10.000 µg/g, în timp ce în fibra nervoasă și celulele nervoase nu este decît 100-500 µg/g. La nivelul terminațiilor nervoase fine și foarte ramificate, microscopul electronic arată prezența unor mici "varicozități", probabil locul unde se depune în rezervă noradrenalina. In aceste

granule, există un complex noradrenalină-ATP (4 molecule de noradrenalină pentru una de ATP). Acest raport catecolamine/ATP(în jur de 4/1) este de asemeneàregăsit în granulele medulo-suprarenalei, unde se depune în rezervă.

Catecolaminele sînt fixate în aceeași manieră în medulosuprarenală, ganglionii simpatici și nervii adrenergici. Rezerpina împiedică fixarea și acetilcolina eliberează catecolaminele din granule.

Concentrația tisulară în dopamină este variabilă: este mai ales în fibrele adrenergice și ganglionii lanțului simpatic; nu se găsește în medulosuprarenală (la nici o specie de animal).

Medulosuprarenala secretă deci simultan, la toate mamiferele, adrenalină și noradrenalină, proporția lor fiind în funcție de specia de animal; la om secreția preferențială fiind adrenalina.

Aspectul calitativ al secreției nu este același în condiții bazale (secreția de repaus) și în condițiile intensificării activității secretorii; la cîine, noradrenalina, care reprezintă partea cantitativ cea mai importantă a secreției de repaus, cedează locul adrenalinei în circumstanțele care determină o intensificare a secreției.

La foetus și nou-născut, pentru cele mai multe specii animale, medulosuprarenala nu conține și nu secretă, decît exclusiv, noradrenalină, adică omologul metilat, adrenalina apărînd progresiv, ca o achiziție legată de dezvoltare.

Biosinteza hormonilor - s-a studiat cu molecule trasoare marcate cu ^{14}C sau cu tritium. Etapele au fost precizate: fie prin perfuzia unui animal cu un precursor marcat, fie "in vitro" incubînd țesut medular cu precursor radioactiv și urmărind utilizarea sa pentru sinteza catecolaminelor prin marcajul noradrenalinei sau adrenalinei de către țesutul suprarenal. De asemenea s-au utilizat inhibitori metabolici care, blocînd lanțul reacțiilor de sinteză, permit acumularea unui metabolit intermediar, a cărui prezență tranzitorie este greu de decelat în condiții fiziologice. S-a stabilit că materia primă este L-tirozina (sau 4-hidroxifenilalanina); aceasta se găsește în sînge în stare liberă (10 mg/l plasmă) și provine din alimentație și din proteoliză endogenă.

Celulele medularei suprarenale și neuronii simpatici conțin enzime necesare sintezei noradrenalinei plecînd de la L-tiro-

zină şi care cuprinde patru etape (Blaschko).

Hidroxilaţia L-tirozinei în L-3,4 dihidroxifenilalanină (sau dioxifenilalanină), notată DOPA. Această reacţie, în medulo-suprarenale, se face în prezenţa oxigenului şi a unui cofactor tirozin-3-hidroxilaza specifică; o enzimă identică a fost pusă în evidenţă în terminaţiile nervoase ortosimpatice tisulare. Reprezintă(o etapă de sinteză limitativă),deoarece "in vitro" concentraţii mari de noradrenalină inhibă enzima. Este posibil ca, "in vivo" să intervină în această reglare un mecanism de retroacţiune negativă.

L-Dopa este transformată, prin decarboxilaţie, în 3-4-dihidroxifeniletilamină (Dopamină), de Dopa-decarboxilază; această enzimă nu este specifică deoarece ea acţionează în general pe L-acizii aminaţi aromatici.

Dopamina este transformată, prin hidroxilaţie, în noradrenalină, de dopamin-beta-hidroxilază; reacţia se face în prezenţa oxigenului şi acidului ascorbic a cărui concentraţie este mare în suprarenale. Noradrenalina sintetizată este pusă în rezervă la nivelul terminaţiilor nervoase printr-un mecanism care implică mai întîi formarea unui complex cu ATP-ul.

In medulo-suprarenală şi în ţesuturile cromafine,dar nu şi în neuronii simpatici, noradrenalina este transformată, prin metilaţie, în adrenalină, de fenil etanol-amină-N-metiltransferază, donatorul de metil provenind din radicalii metili labili ai metioninei. Sinteza N-metiltransferazei este controlată de hormonii corticosteroizi,deoarece hipofizectomia deprimă acţiunea sistemului enzimatic, în timp ce administrarea de ACTH şi steroizi o restaurează; reglarea sintezei de adrenalină este deci dependentă de secreţia corticosteroizilor.

Enzimele implicate în biosinteza catecolaminelor pot acţiona şi pe alte substanţe de structură învecinată, astfel, analogii structurii L-tirozinei sau L-Dopa cu L-alfa-metil-m-tirozină sau L-alfa-metil-Dopa, pot fi transformaţi "in vivo" în analogi ai noradrenalinei, respectiv metaraminol şi alfa-metilnoradrenalină, sub acţiunea decarboxilazei L-acizilor aminaţi aromatici şi dopamin-beta-hidroxilazei. La unele mamifere, un sistem enzimatic al mitocondriilor hepatice, poate de asemenea transforma metaraminolul în alfa-metil-noradrenalină. Aceşti analogi ai noradrenalinei repre-

zintă „falşi transmiţători" ; acţiunea lor pe sitele receptoare este mai slabă decît a noradrenalinei, motiv pentru care substanţe ca alfa-metil-Dopa, sînt active în tratamentul hipertensiunii umane, alfa-metil-noradrenalină formată, avînd un efect vasoconstrictor mai mic pe capilare, decît noradrenalină.

Catabolismul hormonilor. Controlul degradării catecolaminelor este făcut de două enzime, care pot acţiona separat sau simultan. Mono-aminoxidaza (MAO) catalizează dezaminarea oxidativă a catecolaminelor formînd aldehidele corespunzătoare, care sînt apoi oxidate sau reduse, dînd acizii sau alcoolii respectivi. Oxidarea este sub dependenţa unei aldehid-dehidrogenaze.

MAO este o enzimă mitocondrială; larg repartizată în ţesuturile animale, îndeosebi în ficat şi creier şi de asemeni în rinichi şi intestin.

Catecol-O-metil-transferaza (COMT), care catalizează transferul unui radical metil de la S-adenozil-metionină pe hidroxil în poziţia 3 a catecolaminelor, este larg repartizată în fracţia solubilă a celulelor multor ţesuturi, în special din ficat şi rinichi.

In urină se găsesc mai ales derivaţi O-metoxilaţi, care pot fi eliminaţi sub forma conjugată (bloc metanefrină şi normetanefrină: 1 mg/24 ore) şi acid 3 metoxi-4-hidroximandelic (acid vanil mandelic AVM sau VMA: 5 mg/24 ore).

Există şi mecanisme fiziologice de inactivare, care nu sînt enzimatice; inhibînd COMT şi MAO cu substanţe specifice, efectul catecolaminelor administrate nu creşte decît foarte puţin. Sînt procese de fixare tisulară care au loc în regiunile unde se localizează de obicei rezervele de catecolamine; se demonstrează cu catecolamine marcate.

Cele două enzime au şi alte funcţii. Astfel, MAO intervine în reglarea punerii în rezervă de noradrenalină la nivelul nervilor adrenergici; după administrarea de inhibitor de MAO, concentraţia în noradrenalină a multor ţesuturi creşte de 2-3 ori. O proporţie redusă de MAO tisulară este localizată precis în terminaţiile nervoase adrenergice; această enzimă intra-neuronală poate deci distruge noradrenalina care este sintetizată în exces.

Inhibitorii de MAO (IMAO = de tipul derivaţilor izopropilici de hidrazidă ai acidului izonicotinic, ipronizaida) sînt uti-

lizaţi în tratamentul anumitor forme clinice de hipertensiune. Efectul lor hipotensor este în aparenţă paradoxal, deoarece împiedică catabolismul catecolaminelor hipertensive. Acest efect se explică prin sinteza unei octopamine; la animalele tratate timp îndelungat cu inhibitori, octopamina se acumulează în nervii simpatici şi "transmiţătorul normal" (noradrenalina) se găseşte diluat de un "fals transmiţător", cu mult mai puţin activ şi activitatea presoare a nervilor simpatici este diminuată. Octopamina este sintetizată plecînd de la tiramină de către dopamin-beta-hidroxilază, în nervii simpatici; normal, această biosinteză nu se efectuează deoarece tiramina este rapid distrusă de MAO cînd intră în circulaţia generală. In prezenţa inhibitorilor de MAO, tiramina nu mai este distrusă şi se poate forma şi acumula octopamina la nivelul nervilor adrenergici.

Acţiunea hormonilor medulosuprarenali

Efectele biologice ale adrenalinei şi noradrenalinei sînt apropiate, iar diferenţa în acţiunile lor este mai mult de ordin cantitativ decît calitativ.

Deoarece cei doi hormoni prezintă o analogie structurală, dar efectele lor biologice nu sînt absolut identice, pentru interpretarea diferenţelor de acţiune s-a considerat interferenţa moleculei hormonale cu metabolismul (Ahlquist, 1948). Efectele hormonilor medulari suprarenali sînt legate de fixarea lor, la nivelul organului efector, pe două tipuri de receptori: alfa şi beta. Stimularea receptorilor alfa din muşchii netezi produce contracţia lor, aceia a receptorilor beta, relaxarea; efectele de ordin metabolic rezultă din activarea receptorilor beta.

Astfel, reacţia globală a unui organ faţă de adrenalină sau de noradrenalină, depinde de cantitatea respectivă de receptori alfa şi beta conţinuţi în organ, pe care acţionează hormonul şi afinitatea mai mare sau mai mică a acestuia pentru unul sau altul din cei doi receptori. Adrenalina prezintă o dublă afinitate, adică de tip alfa şi beta în timp ce aceia a noradrenalinei este mai ales de tip alfa.

Efectele cardio-vasculare. Adrenalina şi noradrenalina injectate i.v. (o,l-l µg/kg) sînt puternic hipertensive. Presiunea arterială este rezultanta a doi factori: debitul cardiac şi rezis-

tenţa periferică la scurgerea sîngelui, acea din urmă fiind în funcţie de calibrul vaselor. In consecinţă, variaţiile tensionale consecutive injectării de hormoni medulosuprarenali se adresează efectelor lor pe inimă (frecvenţa şi volumul undei sistolice) şi pe vase (calibrul vascular).

Efectele pe inimă. Catecolaminele produc o creştere a frecvenţei (efect cronotrop pozitiv) şi a forţei (efect inotrop pozitiv) sistolice, cu o evacuare ventriculară mai completă şi deci o creştere a debitului cardiac. Această acţiune pe inimă, în special a adrenalinei, se exercită esenţial pe receptorii de tip beta şi este identică cu aceea a nervilor simpatici cardiaci.

Efectul pe vase. Acţiunea catecolaminelor este diferită după teritoriile vasculare. Se admite că muşchiul neted vascular oferă ambele tipuri de receptori (Ahlquist şi Gaddum); cei de tip alfa sînt responsabili de vasoconstricţie, iar cei de tip beta, de vasodilaţie. Repartiţia lor cantitativă este diferenţiată după teritoriile vasculare; la nivelul vaselor pielei şi viscerelor abdominale se găsesc mai mult receptori alfa în timp ce la nivelul muşchilor, sînt mai abundenţi receptorii beta care se găsesc exclusiv la nivelul arterelor coronare.

In consecinţă, noradrenalina, a cărui afinitate este preferenţială pe receptorii alfa, este exclusiv vasoconstrictivă (în afara vaselor coronare), în timp ce adrenalina este, după teritoriile vasculare, fie vasoconstrictivă (piele, vasele viscerelor, mucoasa foselor nasale), fie vasodilatatorie (muşchi, vase coronare). Efectul adrenalinei asupra rezistenţelor vasculare periferice globale reprezintă suma algebrică a celor doi factori: unul pozitiv (vasoconstricţia - efect alfa), altul negativ (vasodilataţia - efect beta) şi după preponderenţa unuia sau altuia, rezistenţele cresc sau scad. Uneori, mai ales la pisică unde în vasele musculare predomină receptorii beta, se notează, cu doze slabe de perfuzie cu adrenalină, o diminuare a rezistenţelor periferice globale şi respectiv hipotensiune. Efecte similare se obţin cu anumiţia agenţi farmacodinamici (benzodioxan, benzilimidazolină, iohimbină), care blochează electiv receptorii alfa, şi cînd adrenalina este vasodilatatoare şi hipotensivă, în timp ce noradrenalina este fără efect.

Efectele pe mușchii netezi. Mușchii netezi a numeroase viscere conțin, fie receptori alfa, fie, cel mai adesea, receptori beta, fapt care explică diferențele calitative și cantitative în răspunsurile la catecolamine. Inhibă contracțiile spontane (automatismul) ale intestinului izolat și relaxează cu diminuarea tonusului; este un efect de tip beta, adrenalina fiind mai activă decît noradrenalina.

Relaxează mușchiul bronșic, acțiunea adrenalinei fiind mai puternică.

Răspunsul pe uter este diferit, după specia de animal și mai ales după impregnarea prealabilă cu hormoni sexuali; pe uterul de pisică negravid, adrenalina produce o relaxare (efect beta predominent) în timp ce noradrenalina poate produce o contracție (ușor efect alfa).

Pe iris, adrenalina dilată pupila (efect beta), în timp ce noradrenalina este slab activă.

Efecte metabolice. In acest domeniu, acțiunea adrenalinei este de 8-10 ori mai activă decît a noradrenalinei; sînt efecte care pun în joc receptorii de tip beta. Adrenalina are următoarele acțiuni: - crește consumul de oxigen; - este puternic hiperglicemiantă, intensificînd glicogenoliza hepatică și musculară și intervenind astfel în reglarea glicemiei; - stimulează eliberarea de acizi grași din țesutul adipos, cu creșterea acizilor grași neesterificați în plasmă; mărește kaliemia, prin mobilizarea potasiului intracelular din ficat și mușchi.

Efecte pe sistemul nervos central. Adrenalina și mai puțin noradrenalina, stimulează formațiunile nervoase centrale hipotalamice și mai ales reticulare. Acționînd pe sistemul activator ascendent al substanței reticulate din trunchiul cerebral, antrenează o activare corticală cu reacție de trezire. De asemeni stimulează centrii respiratori; această acțiune de stimulare centrală a adrenalinei este inversă față de acea indirectă prin intermediul zonelor baro-sensibile (sinus carotidian și crosa aortei), care au ca efect hipertensiune ce provoacă un reflex inhibitor al respirației.

Reglarea secreției hormonilor medulo-suprarenali

Variațiile cantitative ale secreției hormonale a medulo-suprarenalei, implică o comandă nervoasă. Capsulele suprarenale

primesc o bogată inervaţie parvenită din nervii splanhnici (nervi simpatici); anumite fibre nervoase stimulează sinteza hormonală şi creşte debitul secretor.

Funcţia adrenalino-secretoare a nervilor splanhnici este demonstrată experimental:

Excitarea electrică a capătului periferic a unui nerv splanhnic secţionat (la cîine,pisică) produce reacţii care sînt caracteristice unei descărcări medulosuprarenale de adrenalină - hipertensiune, vasoconstricţie, tahicardie (dacă cordul este denervat), midriază etc.

Excitarea electrică a nervului splanhnic, creşte cantitatea de hormoni medulosuprarenali prezenţi în sîngele venos suprarenal; este obiectivată prin dozaj sau prin tehnica anastomozei suprarenalo-jugulare. Excitarea nervului splanhnic a suprarenalei unui animal (cîine) donator, produce la animalul transfuzat, reacţii identice cu cele obţinute prin injectarea i.v. de adrenalină.

Secţionarea nervilor splanhnici diminuă accentuat conţinutul suprarenalei în catecolaminei; secreţia care persistă, zisă "secreţie paralitică", este redusă şi poate reprezenta 1/1oo din debitul secretor bazal al animalului normal.

La animalul ai cărui nervi splanhnici au fost secţionati, debitul secreţiei hormonale nu creşte în hipotensiune, hipoglicemie sau lupta contra frigului, stări care de obicei solicită activitatea secretorie a medulosuprarenalei ca mecanism de reglare fiziologică. Celulele glandulare îşi păstrează potenţialul lor secretor deoarece reacţionează prin sinteză şi secreţie de hormoni sub acţiunea directă a unor agenţi farmacodinamici excitosecretori ca: acetilcolină, nicotina sau ionii K^+.

Rezultă dependenţa glandei medulosuprarenale de sistemul nervos, fapt ce se explică prin originea şi natura sa embriologică; este celula nervoasă omologă cu celula ganglionului simpatic, dar al cărui potenţial neurosecretor original s-a diferenţiat în sensul secretor, pe cînd acela al celulei ganglionare s-a făcut în sens nervos, funcţia secretorie exercitîndu-se la terminaţiile axonului asupra organului efector. In ambele cazuri produsul secretat este o catecolamină.

Analogia între medulosuprarenală şi sistemul nervos sim-

patic se găsește în organizarea centrală a sistemului nervos adrenalino-secretor. Ansamblul de celule preganglionare constituie centri adrenalino-secretori medulari, a căror valoare funcțională este demonstrată, prin următoarele observații obținute pe animalul spinal (măduva secționată în D_1).

Excitarea directă a măduvei dorsale (fie electrică, fie metabolică prin asfixie sau ischemie prin embolizarea vaselor spinale) provoacă o descărcare de adrenalină de către suprarenale (cu condiția ca nervii splanhnici să fie intacți).

După împrăștierea "șocului spinal" postoperator, excitarea centripetă a unui nerv senzitiv provoacă adrenalino-secreție;este un reflex medular, ceea ce probează valoarea funcțională a centrilor adrenalino-secretori medulari.

Neuronii preganglionari medulari, la fel ca pentru întregul sistem nervos simpatic, sînt sub dependența activității structurilor nervoase vegetative situate superior în nevrax, bulbar sau hipotalamic. S-a pus în evidență un centru adrenalino-secretor bulbar, inclus în substanța reticulată a bulbului cu neuronii centrului vaso-constrictor (Elliot). Excitarea directă (electrică, mecanică, metabolică, asfixie sau ischemică, prin embolizarea vaselor) a neuronilor bulbari produce o descărcare de catecolamine de către suprarenale. Un rezultat similar este obținut prin excitarea capătului central a diverși nervi cranieni, care conțin fibre senzitive - centripete (trigemen sau pneumogastric). Deci centrii adrenalino-secretori bulbari pot funcționa după modalitatea reflexă. In hipotalamus posterior au fost descriși centri nervoși diferențiați pentru secreția medulosuprarenală de adrenalină și noradrenalină (Von Euler și colab.); nu s-a putut însă preciza un sistem noradrenalino-secretor specific cu reglare proprie. Acești centri se integrează în ansamblul neuronilor vegetativi ortosimpatici ai hipotalamusului, nu numai anatomic, ci și funcțional; descărcarea secretorie medulo-suprarenală acompaniază întotdeauna o creștere a tonusului vegetativ orto-simpatic și hormonul (adrenalina și accesoriu, noradrenalina) întărind și prelungind, pe cale umorală, descărcările nervoase adrenergice. Deci factorii de punere în joc a secreției medulo-suprarenale vor fi acei care produc o activare a tonusului nervos ortosimpatic. Intensificarea se-

creţiei de hormoni medulo-suprarenali va avea loc atunci cînd organismul trebuie să facă faţă unei perturbări în homeostazia sa: circulatorii (hipotensiune hemoragică, colaps cardiovascular şi toate stările de şoc), umorale (hipoglicemie), termice (lupta contra frigului) etc., în general toate stările de "stress", care se acompaniază de o hipertonie simpatică şi de intensificarea adrenalino-secretorie.

Corticosuprarenala

Spre deosebire de medulosuprarenală, este indispensabilă pentru viaţă; după suprarenalectomie bilaterală moartea survine în cîteva zile. Porţiunea corticală a suprarenalei este de origine embrionară mezodermică, comună cu gonadele şi rinichii şi constituie cea mai mare parte din volumul total al glandei. Histologic, este alcătuită din trei zone distincte; de la exterior spre interior: - zona glomerulară, subţire, cu celule mici, secretorii; -zona fasciculată, întinsă cu cordoane paralele formate din celule bogate în lipide; - zona reticulară, cu celule mai compacte, de dimensiuni mai mari, mai sărace în lipide. Celulele corticalei suprarenale au un conţinut bogat în lipide (colesterol şi steroizi) şi în acid ascorbic (de 300-400 ori mai mult decît în plasmă), faţă de care, pe secţiuni histologice sau prin dozări, se poate aprecia activitatea secretorie. Tesutul cortical prezintă o mare capacitate regenerativă. După hipofizectomie se atrofiază aproape în totalitate zonele fasciculată şi reticulară, fără a fi influenţată structura zonei glomerulare, ceea ce denotă interrelaţiile hipofizei exclusiv cu primele două zone.

Hormonii corticosuprarenali

Incercările de a menţine în viaţă animale suprarenalectomizate cu extrase de corticală suprarenală, reuşesc abia după 1930, cînd s-a precizat caracterul liposolubil, sterolic al hormonilor. Primul hormon, cortizonul, a fost izolat în 1943. In prezent, se cunosc 43 compuşi, din care numai un număr redus, de şapte, prezintă activităţi biologice caracteristice corticosuprarenalei.

Pentru corticosteroizi este caracteristic: numărul de 21 atomi de carbon în moleculă ; o grupare ceto-sau oxi- în poziţia 3; doi carboni (C_{20} şi C_{21}) fixaţi în poziţia C_{17}, formînd structura hidroxicetonică cu puternice proprietăţi reducătoare. Diferenţele

HO-C6H3-CH2-CH(NH2)-COOH — TIROZINA
↓
(HO)2C6H3-CH2-CH(NH2)-COOH — DOPA
↓ (Citoplasma)
(HO)2C6H3-CH2-CH2-NH2 — DOPAMINA
↓ granule cromafine
(HO)2C6H3-CH(OH)-CH2-NH2 — NORADRENALINA
↓ (Citoplasma)
(HO)2C6H3-CH(OH)-CH2-NH-CH3 — ADRENALINA

Fig. 12 - Sinteza de catecolamine

Semnale nervoase
Sistem nervos central
Hipotalamus
Vase portale hipofizare ⑥
Adenohipofiza
Inhibiţie
⑤ ACTH ②
Cortizol
Celula suprarenala ①
Colesterol
Intermediari
⑧ sau ↑K⁺ seric
↓Na⁺ seric
⑨ Androgeni
③ Cortizol
Aldosteron
⑦
Angiotensina
④
Tesuturi extra-renale
Rinichi ⑧
⑩ Steroizi sintetici
⑦ Antialdosteroni sintetici

Fig. 13 - Controlul neuro-endocrin a funcţiei cortico-suprarenalei.

între corticosteroizi sînt date, în principiu, de substituirea O sau OH în pozițiile C_{17}, C_{11}.

Biosinteza lor se face din acetat (Acetil-CoA), pe calea colesterol ⟶ pregnenolon ⟶ progesteron; în structura chimică este caracteristic inelul ciclo-pentanoperhidrofenantrenic redus.

Clasificarea lor se face mai puțin după criterii chimice, cît mai ales după efectele biologice (Albright). Hormonii corticalei suprarenale aparțin la trei grupe distincte:

Hormonii mineralocorticoizi, din care fac parte - aldosteron și de asemenea dezoxicorticosteron (cortexon) și corticosteron. Etapele terminale ale sintezei lor se fac în zona glomerulară (o,1o-o,2o mg/24 ore).

Hormonii glucocorticoizi (sau steroizi protido-glucidici), din care fac parte - cortizol (hidrocortizon) și cortizon. Sînt secretați preponderent în zonele fasciculată și reticulară (2o mg/24 ore).

Steroizii sexuali; sînt în special 17 cetosteroizi, ca sulfat de dehidroepiaandrosteron, 11-beta hidroxiandrosteron- dion adrenosteron. La om, eliminarea 17-cetosteroizilor suprarenalieni corespunde la 5-1o mg/24 ore, (2/3 din 17-cetosteroizii totali; 1/3 fiind de origine testiculară).

In cortexul suprarenal se găsesc de asemenea oestrogeni și progesteron, care este la originea biosintezei altor hormoni.

1. <u>Mineralocorticoizii</u>. Aldosteronul este hormonul principal; cortexonul care este utilizat în terapeutică, deoarece este obținut prin sinteză, posedă aceeași activitate biologică, dar pentru doze de 5o-1oo ori mai mari. In general, chimic, se caracterizează prin lipsa din moleculă a grupării ceto- sau hidroxi- în poziția C_{11}, din care cauză se mai denumesc 11 dezoxicorticoizi (DOC). Aldosteronul, deoarece are un oxigen în poziția C_{11} nu ar trebui inclus în acest grup; dar gruparea aldehidică în C_{13}, prin care se diferențiază de corticosteron, îl înzestrează cu proprietăți mineralocorticoide. Secreția de aldosteron acoperă 95 % din activitatea mineralocorticoidă, restul fiind acoperită de dezoxicorticosteron cu efect de trei ori mai redus și secretat în can-

tităţi mici, şi de corticosteron, care are şi efecte glicocorticoide. Mineralocorticoizii, în special aldosteronul, reprezintă cortico-hormonii care menţin viaţa după suprarenalectomie, împiedecînd efectele nocive produse de lipsa suprarenalei: pierderea pe cale renală de sodiu şi apă, cu reducerea accentuată a lichidului extracelular; hemoconcentraţie şi diminuarea consecutivă a debitului cardiac.

Aldosteronul este considerat ca un hormon al retenţiei sodate; favorizează la nivelul tubului distal reabsorbţia a 15-20 % din sodiul care nu a fost reabsorbit la nivelul tubului proximal. Acţionează de asemenea, în mai mică măsură, la nivelul glandelor salivare, glandelor sudorale şi peretelui intestinal. Pe măsură ce ionii Na^+ sînt reabsorbiţi, ionii K^+ şi mai puţin ionii H^+ sînt excretaţi. Spre deosebire de dezoxicorticosteron, aldosteronul nu are nici o acţiune asupra eliminării de apă şi nici efect hipertensiv.

Biosinteza şi catabolismul mineralocorticoizilor. Steroid 21-hidroxilaza şi steroid-11- beta-hidroxilaza sînt repartizate în toate celulele corticosuprarenalei, în timp ce steroid-18 hidroxilaza nu există decît în zona glomerulară. Existenţa unei 21-hidroxilaze în glandele corticosuprarenale explică formarea a două serii de hormoni corticosteroizi în C_{21} avînd o funcţie de alcool primar în poziţia 21: hormonii fără hidroxil în poziţia 17 (aldosteronul) şi hormonii care au hidroxil în poziţia 17 alfa (corticosteronul). La om, este dovedit că 18-hidroxicorticosteronul este precursorul major ; în patologie se descriu: - deficit de hidroxilare în C_{18} (Cost, Visser), - deficit de oxidare în C_{18} (Ulick, Royer), care provoacă creşterea precursorului.

Dezoxicorticosteronul, dehidrocorticosteronul, dezoxialdosteronul sînt metaboliţi suprarenali înzestraţi cu activitate hormonală, dar ei nu pot fi consideraţi ca hormoni deoarece nu sînt secretaţi în circulaţia sanguină.

Durata mineralocorticoizilor este foarte scurtă, astfel concentraţia lor plasmatică este slabă (10 µg/l pentru corticosteron şi 0,1 µg/l pentru aldosteron). Catabolismul se efectuează mai ales în ficat, unde aceşti hormoni sînt transformaţi în derivaţi tetrahidrogenaţi şi conjugaţi cu acidul glucuronic. După adminis-

trarea unei doze trasoare de aldosteron, se poate recupera în urinile din 48 ore, 90 % din radioactivitate sub formă de : aldosteron liber (0,18 %), o formă conjugată, labilă a formei semiacetalice de aldosteron (6-13 %) şi 5 beta-3 alfa-OH-tetrahidroaldosteron (30-55 %), ce reprezintă catabolitul major şi care este eliminat (30-60 µg/24 ore) sub formă de 3-mono-glucoziduronat.

La animalul decapsulat, administrarea de aldosteron modifică valoarea raportului Na^+/K^+ urinar; diminuă concentraţia de sodiu, în timp ce creşte pe aceia a potasiului în urini, fenomene constatate prin administrarea la animalul decapsulat de ^{24}Na şi ^{42}K şi urmărindu-se eliminarea lor urinară. Sub efectul aldosteronului, radioactivitatea urinară datorită ^{24}Na diminuă,, în timp ce creşte aceea datorită ^{42}K, iar raportul $^{24}Na/^{42}K$ diminuă, între anumite limite, proporţional cu logaritmul dozelor de aldosteron administrate. Deci, administrarea acestui hormon, în doze convenabile, poate restabili echilibrul hidro-electrolitic a animalelor decapsulate şi să le asigure viaţa.

Această acţiune a aldosteronului se regăseşte şi la normal; în doze mari provoacă o retenţie de sodiu cu uşoară creştere a natremiei, creşterea volumului lichidelor extracelulare (hiperhidratare extra-celulară) şi a sodiului schimbabil; din contra, debitul excreţiei renale de potasiu este anormal crescut.

Mecanismul de acţiune a aldosteronului, se exercită la nivelul rinichiului. Reabsorbţia sodiului filtrat la nivelul glomerului se realizează la două nivele: - în tubul proximal "reabsorbţie" nereglabilă şi care interesează aproximativ 85 % din cantitatea de sodiu filtrat; - în porţiunea largă a ramurei ascendente a anzei lui Henle şi în tubul distal, reabsorbţie adaptabilă la care participă în special aldosteronul. Localizarea acţiunii sale s-a făcut prin experienţe cu tehnica diurezei întrerupte. Creşte debitul schimburilor Na^+ K^+ şi eventual Na^+ H^+; este vorba de "transport activ" legat de metabolismul energetic celular. Acţiunea aldosteronului pe transporturile ionice active, în special a sodiului, s-a pus în evidenţă şi la nivelul altor ţesuturi; dar acţiunea sa extrarenală este de mică importanţă şi în condiţii fiziologice, hormonul asigură echilibrul hidro-electrolitic a organismului, a ionilor de Na^+ şi K^+, la nivelul rinichiului şi prin rinichi.

Reglarea secreției de mineralocorticoizi

Diferiți stimuli pot acționa asupra secreției de aldosteron; la om, efecte de stimulare se observă : - prin depleție sodică și invers; -prin stress emoțional sau traumatic. Concentrația de aldosteron crește la subiectul în ortostatism și diminuă în poziția culcat. Constricția venei cave inferioare, la diferite specii de animale, antrenează un hiperaldosteronism.

Acești stimuli care acționează asupra secreției de aldosteron pot pune în joc mai multe sisteme de reglare: sistemul renină-angiotensină, ACTH și reglarea centrală extrahipofizară.

Principala reglare este de origine renală și se efectuează prin sistemul renină-angiotensină. Renina este o enzimă proteolitică, secretată de celulele juxtaglomerulare ale peretelui arterolei aferente a glomerulului renal. Ea hidrolizează angiotensinogenul, care este o alfa-globulină serică, eliberînd un decapeptid angiotensina I, care se transformă într-un octapeptid angiotensină II. Aceasta are o acțiune hipertensivă prin vasoconstricție arteriolară, care controlează eliminarea renală de sodiu, fie printr-o acțiune directă (diminuarea fluxului plasmatic renal), fie provocînd secreția de aldosteron. Orice hipovolemie are drept consecință o diminuare a fluxului sanguin renal și declanșează secreția de renină; eliberarea de angiotensină II antrenează secreția de aldosteron. Restricția sodică provoacă de asemenea o secreție de renină desigur prin intermediul hipovolemiei secundare; schimbările posturale modifică la fel secreția sa.

O altă parte a aparatului juxta-glomerular, macula densa, poate să intervină în eliberarea de renină, deoarece este sensibilă la concentrația intra-tubulară de sodiu (Vander și Miller).

Aldosteronul, provoacă retenția de sodiu la nivelul tubulilor renali și poate astfel să intervină asupra secreției de renină printr-un proces de retro-control.

Acțiunea potasiului asupra secreției de aldosteron pare să fie independentă de sistemul renină-angiotensină.

Alături de această reglare renală a secreției de aldosteron se consideră și o reglare centrală, care poate fi dependentă:

- fie de ACTH, care are o acțiune indirectă asupra biosintezei de aldosteron la nivelul unora din precursorii săi (ca 18-hi-

droxicorticosteronul); ACTH-ul nu joacă un rol esențial în sinteza de aldosteron deoarece se cunoaște că hipofizectomia reduce 9o % secreția corticosuprarenalei, dar numai 4o % secreția de aldosteron (Farrell și colab.);

- fie corespunde unui mecanism extra-hipofizar; hipersecreția de aldosteron la cîinele nefrectomizat prin compresarea arterei carotide.

<u>Glucocorticoizi sau steroizi protido-glucidici</u>

Sînt de natură steroidică. Se numesc glucocorticoizi deoarece produc hiperglicemie, nu însă pe seama glicogenului hepatic, ci a proteinelor prin procesul de gliconeogeneză. In structura chimică, prezența în moleculă a unui oxigen la C_{11} și a unui hidroxil la C_{17} face ca efectul mineral să fie redus. Sînt în mod esențial 11-oxisteroizi: cortizol numit și hidrocortizon (compus F), corticosteron (compus B) și derivații lor: cortizon (compus E) și 11-dehidrocorticosteron (compus A). Precursorii cum sînt: cortexonul (11-dezoxicorticosteron sau DOC) și 11-dezoxicortizol (compus S), sînt fără acțiune.

Hormonul cel mai activ este cortizolul urmat de cortizon, corticosteron, 11-dehidrocorticosteron (Dougherty și colab). Singura capabilă să facă sinteza de cortizol este corticosuprarenala și numai pătura internă (fasciculată și reticulată) posedă echipamentul enzimatic complet pentru această sinteză.

Secreția de cortizol este de 2o mg/24 ore la adult, la ambele sexe; la copil, secreția raportată la suprafața corporală, este aceeași, iar la bătrîn este ușor diminuată. Există un ritm circadian al secreției, dimineața (orele 7-1o) fiind de 2-3 ori mai mare față de sfîrșitul după amiezii; rezultă variații importante ale cortizolemiei.

<u>Biosinteza și catabolismul glucocorticoizilor</u>

Sinteza de cortizol se face plecînd de la colesterol, sintetizat de ficat și adus la corticosuprarenală, de sînge. Formarea glucocorticoizilor rezultă din acțiunea succesivă a unei dehidrogenaze specifice (3-ol-dehidrogenaza) apoi trei hidroxilaze specifice a carbonilor 17,21 și 11.

Toți steroizii sînt secretați în stare liberă de cortico-

suprarenală; cum sînt puţin solubili în apă, o foarte mică cantitate din ei se găseşte liberă în plasmă, restul fiind legat la molecule proteice. Plasma conţine 15 µg/loo ml cortizol. Transportul cortizolului este asigurat electiv de o glucoproteină particulară din grupa alfa globulinelor, transcortina (corticosteroid- binding proteine), cărei concentraţie plasmatică este de 3o mg/l. Capacitatea sa de fixare este însă limitată; dacă cortizolemia este crescută(mai mare de 3o µg de cortizol la loo ml plasmă), fixarea surplusului se face de o manieră nespecifică pe serum-albumină. Cortizolul legat este biologic inactiv; transcortina se comportă deci ca un sistem de rezervă de hormon şi joacă un rol fundamental în controlul intrării cortizolului în ţesuturi şi în ficat. Cortizolul are o afinitate pentru transcortină de 6 ori mai mare decît pentru serum-albumină; de asemenea corticosteronul poate fi captat de transportor în timp ce cortizolul conjugat (există lo µg/loo ml beta-glucoronid de tetrahidro-derivat de cortizol) nu se fixează. In urină nu se regăseşte cortizol liber; cantitatea este de o,5 % din cantitatea totală secretată de corticosuprarenală. Inseamnă că legătura cortizolului cu transcortina este suficient de puternică pentru a se menţine în cursul traversării sîngelui prin rinichi şi că hormonul eliminat prin rinichi provine din cortizolul liber în plasmă. Mai mult de 9o % din cortizolul secretat de suprarenale se regăseşte în urină dar după ce a fost transformat, la nivelul ficatului, în produşi de degradare. Inactivarea metabolică a cortizolului implică trei mecanisme:

O reducere a nucleului A a moleculei printr-o hidrogenare pe dubla legătură în 4-5, apoi pe fracţia ceto în 3; se formează tetrahidrocortizolul (cu 4 izomeri din care ultimul este hidroxilat în 3);

O transformare a lanţului lateral a tetrahidrocortizolului prin reducerea funcţiei ceto a carbonului 2o în alcool secundar. Acest derivat beta-hidrogenat de cortizol (sau hexahidrocortizol) este cortol (pot exista 2 izomeri).

Cele două tipuri de metaboliţi (tetra şi hexahidrogenaţi) sînt conjugate în ficat, fie cu acidul sulfuric, fie mai ales cu acidul glucuronic. Aceste conjugări se fac cu hidroxilul în poziţia 3 şi conferă moleculelor de steroizi o solubilitate în apa plasmei

care ușurează transportul lor spre rinichi și eliminarea lor cu fluxul urinar.

Acțiunea hormonilor glucocorticoizi

Acțiunea cortizolului se exercită asupra marelor metabolisme celulare. Se disting două efecte primare.

Efectul pe metabolismul glucidic. Cortizolul favorizează neoglucogeneza și punerea în rezervă a glicogenului hepatic printr-un mecanism complex. Poate avea un efect direct asupra sintezei "de novo" a unui anumit număr de enzime, implicate în neoglucogeneză, ca glucozo-6-fosfataza; insulina se opune sintezei acestor enzime.

Cortizolul poate de asemeni să intervină la nivelul anumitor enzime care controlează catabolismul protidic, ca transaminaze, triptofanpirolaza. Dacă unii acizi-aminați indispensabili sînt degradați preá intens, biosinteza proteinelor se încetinește. Acizii-aminați care se integrează mai greu în sinteza proteică sînt catabolizați preferențial. Cataboliții care provin din acizii-aminați gluco-formtori sînt folosiți pentru neoglucogeneză (acid piruvic, proprionil-CoA, etc.). Pe de altă parte, s-a demonstrat că hormonul provoacă o diminuare a consumului periferic de glucoză, ceea ce antrenează o hiperglicemie și o creștere a glicogenului hepatic.

Fatigabilitatea din insuficiența renală este atașată la absența de cortizol (și nu de mineralocorticoizi), fiind secundară tulburărilor în metabolism glucidic.

Efectul pe metabolismul protidic. Cortizolul crește catabolismul azotat. Intensificînd dezaminarea duce la creșterea producției de amoniac, care fiind toxic, va trebui să fie eliminat după transformarea sa în uree; cortizolul mărește de asemenea activitatea enzimelor de ureogeneza și rezultă creșterea eliminării de azot urinar sub formă de uree.

Nu toate țesuturile oferă o sensibilitate identică la acțiunea catabolizantă a glucocorticoizilor; cele mai sensibile sînt : țesutul limfoid, timusul, materia proteică osoasă, mușchiul. Sub acțiunea cortizolului sau cortizonului, mai ales dacă sînt administrați în doze crescute timp îndelungat, se constată :

- o aplazie a țesutului limfoid cu diminuarea gama-globulinelor plasmatice; respectiv diminuarea rezistenței la infecții și a reactivității organismului la substanțele la care era în prealabil sensibil; - o alterare a tramei osoase cu osteoporoză; - un bilanț azotat negativ, dacă alimentația nu conține proteine suficiente.

Alte acțiuni ale cortizolului sînt secundare:

Efectul pe metabolismul apei și electroliților. Acțiunea pe retenția sodată este slabă. Cortizonul posedă o activitate diuretică deoarece crește fluxul plasmatic renal, filtrarea glomerulară și inhibă reabsorbția de apă la nivelul tubului distal.

Efectul pe metabolismul lipidic. Sub acțiunea cortizolului se notează o mobilizare a lipidelor și mai ales redistribuirea lor, în special la om, după o localizare preferențială la nivelul feței, gîtului și trunchiului.

Reglarea secreției de glucocorticoizi. Depinde de hipofiză, a cărui lob anterior secretă o stimulină specifică, corticotropină sau ACTH (adrenal corticotrophic hormone), a cărui acțiune trofică și secretorie se exercită electiv pe zona fasciculată, adică pe porțiunea din glanda corticală care secretă hormoni glucocorticoizi. Este vorba de un clasic mecanism de retrocontrol, care pune în joc ACTH și eventual CRF: dacă cortizolemia coboară, eliberarea hipofizară de ACTH crește și această hipersecreție de stimulină este secundar frînată prin creșterea cortizolemiei, pe care o declanșează.

Dacă cortico-suprarenala este incapabilă să sintetizeze cortizol (în caz de deficit în hidroxilaze sau în caz de inhibiție a 11-beta-hidroxilazei cu metopiron), secreția de ACTH se menține la nivel ridicat și crește net sinteza de precursori ai cortizolului și androgenilor suprarenali. Corticosteroizii de sinteză (ca dexametason) au de asemeni un efect frenator pe hipofiză. Mecanismul de acțiune a ACTH este complex; probabil intervine în formarea de AMP ciclic (adenozin-3',5'-monofosfat). ACTH stimulează biosinteza hormonilor corticosteroizi plecînd de la colesterol, mai ales la nivelul primei etape metabolice cuprinsă între colesterol și pregnenolon. In vitro, AMP acționează la fel ca ACTH, posedînd aceleași efecte asupra sintezei steroidiene.

ACTH acţionează formînd AMP_c pentru a sintetiza o proteină labilă care activează transportul colesterolului în celulă şi îl transformă în 2o-alfa-hidroxicorticosterol. După extirparea şi transplantarea adenohipofizei în altă regiune a corpului, secreţia de fond a ACTH continuă; aceasta creşte însă pînă la 2o ori în condiţii de stress.

Secreţia glucocorticoizilor este reglată prin mecanism neurosecretor hipotalamic. Influenţe nervoase centrale asupra rinencefalului, solicitări psihice sau fizice, reacţii ergotrope, determină secreţia, în capilarele din zona eminenţei mediane, a unui hormon polipeptidic; factorul de eliberare a corticotropinei (CRF) care, pe calea sistemului portal hipotalamo-hipofizar, ajunge în contact cu celulele secretoare de ACTH. Intervine şi un mecanism de retrocontrol, creşterea glucocorticoizilor, sau a unui produs de metabolism apărut sub acţiunea lor, inhibă mecanismul central hipotalamo-adeno-hipofizar, pe cînd scăderea îl stimulează.

FIZIOLOGIA GONADELOR

Gonadele sînt glande mixte; avînd o funcție :
- exocrină - de gametogeneză
- endocrină - de secreție hormonală : - hormonii ovarieni
  - hormoni testiculari

Incă din viața intrauterină sexul embrionului are un determinism genetic.

După naștere caracterele sexuale primare și secundare depind de secreția interna a gonadelor.

Gonadele femele

Funcția exocrină constă în totalitatea fenomenelor care au drept rezultat apariția în perioada de timp cuprinsă între pubertate și menopauză a procesului de ovulație periodică.

Funcția endocrină prin secrețiile hormonale ovarul contribuie la apariția și menținerea caracterelor sexuale primare și secundare.

Date morfologice

In număr de două, ovarele se găsesc în escavația pelvină, avînd forma unui ovoid cu o față superioară și una inferioară o margine anterioară și una posterioară cu extremitate internă și una externă. Intre 15-50 ani lungime medie este de 3 cm, lățimea 2 cm, grosimea 1 cm. După 50 ani dimensiunile scad pînă la 50 %.

Ovarele se formează în primele opt săptămîni a vieții embrionare, în regiunea lombară în dreapta și în stînga inserției mezenterului, înăuntrul corpului Wolf ; apare glanda genitală, care este formată din țesut mezenchimatos și din epiteliu celomic pluristratificat.

In același timp apare înaintea ariei embrionare din endodermul extraembrionar o mică formațiune genitală. De la această formațiune pleacă o serie de celule spre glanda genitală, aceste celule au fost denumite gonocite. Gonocitele acționează asupra epiteliului

celemic şi asupra ţesutului mezenchimatos a glandelor genitale printr-un fenomen de inducţie; astfel epiteliul celomic se transformă în epiteliu germinativ. In săptămîna a 8-a apare o primă proliferare a epiteliului germinativ în interiorul ţesutului mezenchimatos, sub formă de cordoane sexuale.

In situatia cînd embrionul are genosomi X şi Y, din aceste cordoane iau naştere tubii seminiferi, glanda va fi testicol.

In situaţia în care embrionul are genosomi XX aceste cordoane se atrofiază şi sînt prinse în zona medulară a gonadelor. Gonada va fi ovarul (din aceste cordoane se pot dezvolta uneori la femeia adultă tumori ovarieni cu structură masculină numite semineame). Apare acum a doua proliferare a epiteliului germinativ în ţesutul mezenchimatos, sub formă de cordoane sexuale secundare. Din fragmentarea acestor cordoane rezultă foliculii ovarieni primordiali.

In săptămîna a 8-a celulele sexuale primitive sînt împrăştiate în parenchimul ovarian. In săptămîna a 12-a celulele sexuale primitive se divid prin procesul de mitoză. Din aceste diviziuni rezultă ovogonii. Celulele din jurul unei ovogonii capătă structura celulelor foliculare. In săptămîna a 12-a ovogoniile se divid meiotic pînă în stadiul de profază a meiozei. Astfel rezultă celule cu 23 cromozomi. Celulele foliculare formează un strat unicelular în jurul fiecărui ovocit. Acesta este foliculul primordial.

<u>Morfologie microscopică</u>

Ovarul este acoperit de un epiteliu format din celule celomice.

Sub ele se găsesc un strat de celule dens şi putine fibre colagene. Aceasta este zona corticală. In mijloc este ţesut conjunctiv lax care constituie zona medulară.

<u>Zona corticală</u> - ţesutul conjunctiv din zona corticală are proprietatea de a se diferenţia şi a se dediferenţia. In acest ţesut conjunctiv se găsesc foliculii ovarieni formaţi în perioada embrionară în număr de aproximativ 200.000 pentru fiecare ovar.

Foliculii ovarieni au capacitatea de a evolua şi involua. Capacitatea diferită de evoluţie ne obligă de a distinge două categorii de foliculi : ordinari şi privilegiaţi.

Evoluţia foliculului. Foliculul orginar este capabil să evolueze de la stadiul de folicul primordial la cel de folicul primar şi apoi la cel de folicul cavitar. Foliculii ordinari evoluează începînd din perioada fetală pînă la vîrsta de 5o ani. Foliculii ordinari evoluează mai mulţi în aceeaşi perioadă de timp.

Foliculul primordial are la exterior o teacă de ţesut conjunctiv puţin diferenţiat sub care este un strat de celule turtite (celule foliculare şi la mijloc ovocitul cu un diametru de 5o microni.

Foliculul primar are în afară de teaca externă formată din ţesut conjunctiv diferenţiat, ovocitul care este excentric şi are loo microni fiind înconjuraţi de celulele foliculare care devin poliedrice.

Foliculul cavitar are teacă externă, internă (ţesut glandular) apoi membrana granuloasă formată din celule foliculare. La mijloc este o cavitate formată din lichid folicular. Ovocitul are 15o microni este excentric şi este înconjurat de celule foliculare.

Foliculii ovarieni ajunşi în diferite stadii pot involua prin transformare grăsoasă, celulele foliculare prin cromatoliză, teaca internă prin diferenţiere în ţesut conjunctiv.

Foliculii privilegiaţi evoluează într-o perioadă de timp de 14 zile, trecînd prin stadiul de folicul primordial primar, cavitar şi matur. Foliculii privilegiaţi evoluează între 15-5o ani. De obicei un singur folicul privilegiat evoluează în cursul unei luni.

Foliculul privilegiat ajunge în stadiul matur,se rupe şi elimină un ovocit. Foliculul privilegiat rupt se transformă în corp progestativ care şi el are o evoluţie de 14 zile.

Foliculul privilegiat matur are un diametru de lo mm, proemină pe suprafaţa ovarului. Este format din teaca externă, internă, membrana Slaniemschi, membrana granuloasă, lichidul folicular. Ovocitul are 2oo µ este situat excentric şi este înconjurat de celule foliculare, dispuse radial (cumulus proliger).

Corpul pregestativ

După eliminarea ovulului din foliculul matur, acesta se transformă în corp pregestativ, vasele tecii interne perforează membrana Slaniewschi și vascularizează bogat membrana granuloasă. Celulele membranei granuloase își măresc volumul cam de 10 ori, se încarcă cu grăsime și un pigment galben luteinic. Membrana granuloasă capătă acum caracterele unei glande endocrine. După 14 zile corpul pregestativ intră în involuție. Pînă la vîrsta de 50 ani toți foliculii ovarieni sînt consumați. După această vîrstă, vascularizația zonei corticale se reduce, dispar arterele spiralate.

Teaca internă a foliculilor ajunși în stadiu cavitar și teaca internă a corpului pregestativ secretă estradiol. Membrana granuloasă a corpului pregestativ secretă progesteron. Celulele de tip Leidig de la nivelul hilului ovarian, teaca interioară a foliculilor ajunși în stadiul cavitar și teaca internă a corpului pregestativ secretă hormoni androgeni în cantitatea redusă.

Extirparea ovarelor - produce efecte diferite după vîrstă:

Castrarea prepubertară

La animalele impubere, castrarea oprește dezvoltarea organelor genitale: uterul, trompele și vaginul rămîn mici, rudimentare (țesut muscular slab dezvoltat, glande puține, epiteliul plat). Procesele ciclice caracteristice activității sexuale la femeie (modificările estrale) lipsesc. Glandele mamare sînt adesea complet atrofiate. Creșterea scheletului, după ovariectomie, este exagerată, în special la nivelul extremităților. La om agenezia și hipoplazia ovarelor influențează creșterea și dezvoltarea organelor genitale precum și caracterele sexuale secundare. Organele și funcțiile menstruale rămîn în stare infantilă. Menstruațiile lipsesc. Mamelele și mameloanele nu se dezvoltă. Părul din regiunea pubiană și axilară nu mai apare. Depunerea grăsimilor în regiunea șoldului și pieptului caracteristică sexului lipsește. Libidoul sexual poate lipsi sau este diminuat. Osificarea întîrzie, are loc o creștere exagerată a scheletului la extremități și modificări ale bazinului.

Castrarea postpubertară

Are efecte mai puţin importante.

La animale ea cauzează o atrofie moderată a organelor genitale asemănătoare cu cea din involuţia senilă.

La animalul gravid castrarea făcută în primă parte a sarcinii duce la întreruperea ei. Castrarea în partea a II-a a sarcinii, atît la animalul de experienţă cît şi la femeia însărcinată, nu duce la întreruperea sarcinii şi nici nu influenţează secretia lactată. La femeia negravidă, castrarea produce fenomene asemănătoare cu cele din menopauză, dar mai accentuate; pielea se atrofiază şi se încreţeşte ; vaginul se atrofiază, lipseşte ciclul endometrial, menstruaţiile nu se mai produc.

Apar şi tulburări de nutriţie traduse prin îngrăşarea excesivă şi apar tulburări nervoase (iritabilitate, insomnie, nevroze) şi tulburări vazomotorii : creşterea TA, palpitaţii, ameţeli, valuri de căldură, accese de transpiraţii, amorţirea extremităţilor.

Grefele ovariene

Autotransplantarea ovarelor făcută la animalele castrate împiedică efectele castrării. Organele genitale îşi reiau activitatea normală, ciclurile estrale reapar, instinctul sexual reapare. Transplantele la animale bătrîne, grefele de ovar, determină apariţia instinctelor sexuale, creşterea mamelelor şi reapariţia funcţiilor genitale.

Efectul grefelor durează cîteva luni pînă la un an, dispărînd mai tîrziu pe măsură ce grefonul degenerează. Aceleaşi efecte le prezintă şi grefele ovariene la femei.

I. Funcţia exocrină (ciclul ovarian)

Activitatea ciclică a ovarelor începe la pubertate şi cuprinde formarea şi expulzia periodică a ovulelor (ovulaţia). Această activitate ciclică a ovarului are ecou prin hormonii săi asupra organelor sensibile la acţiunea lor şi anume asupra muşchiului uterin şi în special asupra endometrului, asupra trompelor, a colului uterin, asupra mucoasei vaginale. La naştere ovarele conţin pînă la 400.000 foliculi ovarieni; aceştia evoluează ciclic, dar nu ajung pînă la stadiul de folicul matur decît în timpul activi-

tății genitale a femeii, deci în perioada cuprinsă între pubertate și menopauză, acum ajung să se maturizeze doar un număr de 300-400 foliculi ovarieni. In această perioadă evoluează concomitent în fiecare lună mai mulți foliculi ovarieni dar numai unul din ei ajunge pînă în stadiu de folicul matur și elimină un ovocit capabil să fie fecundat. Sub acțiunea FSH un folicul ovarian privilegiat, evoluează timp de 14 zile și ajunge în stadiu de folicul matur care sub acțiunea LH se rupe și elimină un ovul,(fenomene de ovulație). In cursul acestei perioade de 14 zile numită perioadă foliculinică celulele foliculilor ovarieni secretă hormoni estrogeni. După punerea în libertate a ovulului, foliculul rupt sub acțiunea LH, se transformă în corp pregestativ, care evoluează și el timp de 14 zile - aceasta este faza luteinică a ciclului ovarian, în care secreția de estrogeni continuă a se produce și în care apare și secreția de progesteron; sînt secreții hormonale care pregătesc mucoasa uterină în vederea nidării și dezvoltării oului nidat. Dacă nu s-a produs concepția, corpul pregestativ intră în involuție și apare menstruația . După aceste 28 zile începe un nou ciclu. Ciclurile acestea cu durată de 4 săptămîni încetează în cazul cînd ovulul este fecundat. In cazul evoluției unei sarcini (timp de 40 de săptămîni) și în cursul alăptării (timp de 40 săptămîni), funcția exocrină a ovarului este absentă. In cursul alăptării pot fi și excepții.

Fecundarea

Face parte din fenomenul de reproducere, și este o proprietate fundamentală a organismelor vii, care se realizează la om prin întrunirea și contopirea celor două celule sexuale mature: ovulul și spermatozoidul.

La păsări și mamifere fecundarea se face în interiorul organelor genitale femele (este o fecundare internă).

Fecundarea ovulului la om are loc în 1/3 externă a trompei.

Actul prin care partea terminală a aparatului genital mascul, organul vector de spermatozoizi (penisul), intră în contact cu organul de recepție feminin (vaginul) este copulația..

Condiția necesară copulării la mascul este funcționarea

organelor erectile. Excitarea maximă a glandului de către pliurile canalului vaginal produce reflexul de ejaculare a spermatozoizilor. In timpul coitului, cliterisul (organul erectil femel) se umple cu sînge. Cliterisul se aplică pe fața dorsală a penisului, iar bulbul vaginului comprimat prin contracțiile ritmice ale mușchiului constrictor al vulvei, micșorează orificiul vulvar și asigură un contact intim cu organul mascul. Astfel se pot produce senzații voluptoase și la femelă, fără ca acestea să fie indispensabile fecundării. Astfel s-au putut fecunda femei în timpul anesteziei, în stare de ebrietate și prin simpla introducere cu seringa a spermei în cavitatea uterină .

In timpul orgasmului care este produs datorită hormonului ocitocic a hipofizei posterioare are loc contracția trompelor, uterul își schimbă poziția este proiectat în jos, colul uterin se dilată, ceea ce poate asigura proiectarea directă a spermei în uter. Ea se face în acest sens în 3 minute, iar în lipsa orgasmului abia după o oră. Spermatozoizii depuși în vagin pot pătrunde în uter cu ajutorul mișcărilor proprii.

In general în organele genitale femele spermatozoizii păstrează motilitatea și puterea fertilizantă, mult mai puțin timp decît în organele genitale mascule. Vitalitatea spermatozoizilor se păstrează mai bine în uter (24-48 ore) decît în vagin (6o'). Puterea fertilizantă a spermei depinde de : maturitatea spermatozoizilor, de motilitate, de număr.

In lichidul seminal se află și hialuronidază,care înlesnește fertilizarea ovulului, prin dizolvarea dopului de mucus cervical cît și a straturilor exterioare ale ovulului. Spermatozoizii atît cei obținuți de la ejaculări succesive (deci cei imaturi),cît și cei de la o perioadă de abstinență (senescenți) au putere fertilizantă mică.

II. <u>Funcția endocrină</u>

A fost presupusă în urma efectelor castrării. O dovadă experimentală a adus-o Arnold Berthold (1849), care prin transplantare de testiculi la clapon obține conservarea caracterelor sexuale secundare (creasta, penajul, combativitatea). Brown-Sequard în 1889 prepară primele extracte testiculare, pe care și le injec-

tează, observînd efecte dinamogene şi de corectare a impotenţei senile.

In 19ee Nevin şi Oncel, demonstrează dubla funcţie a gonadelor: eliberarea gameţilor şi endocrină (de sinteză şi secreţie hormonală) şi atribuie funcţia endocrină la mascul glandei interstiţiale, iar la femei corpul galben. Abia după ce în 1917 Stokard şi Papanicolau, au demonstrat modificările caracteristice ale celulelor vaginale în cursul estrului, s-a putut izola din lichidul folicular, un hormon care determină modificările caracteristice rutului (Courrier, Olen şi Doisy,1923) şi s-a putut produce estrul la animale castrate.

Hormonul folicular cristalizat a fost obţinut de Doisy,în 1929. Androsteronul a fost izolat în urina masculului adult de către Butenaı d în 1931. Efectele hormonilor sexuali constau în dezvoltarea caracterelor sexuale primare şi secundare.

Caracterele sexuale primare sînt date de dezvoltarea ovarelor, uterului şi vaginului şi respectiv testiculului şi penisului. Cele secundare sînt reprezentate de forma corpului, pilozitate, glande mamare, comportament psihic, timbrul vocii etc.

Hormonii ovarieni

Ciclul hormonal se suprapune ciclului ovarian exocrin. Sub acţiunea FSH, foliculii ordinari şi foliculul privilegiat, care evoluează şi care au ajuns în stadiul cavitar, secretă estradiol. Ciclul ovarian endocrin condiţionează la rîndul său ciclul hipotalamic. Cînd estradiolul ajunge la o anumită valoare (la jumătatea ciclului), frînează secreţia primului hormon hipotalamic (FSH) şi stimulează secreţia celui de al doilea hormon hipotalamic (LH). Deci are loc un mecanism de feed-back negativ pentru FSH şi un mecanism de feed-back pozitiv pentru LH.

Cînd progesteronul ajunge la o anumită valoare, către sfîrşitul ciclului, este frînată şi secreţia de LH. Astfel fiind inhibată secreţia celor doi hormoni ovarieni (a estrogenilor şi a progesteronului), mucoasa uterină este astfel lipsită de suportul său hormonal şi apare distrugerea stratului funcţional al endometrului cu pierderea unei cantităţi de sînge (menstruaţia).

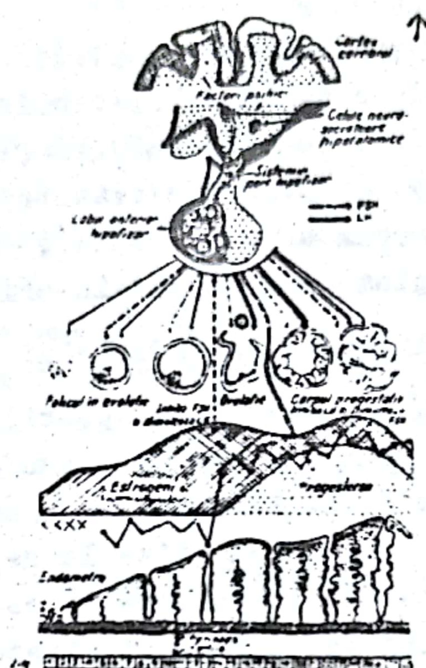


Fig. 14 - Funcţii ciclice

1. <u>Estradiolul</u>

Este secretat de teaca internă a foliculilor ovarieni ajunşi în stadiul cavitar şi de teaca internă a corpului progestativ, iar în cantitate mai redusă şi de către corticosuprarenală şi testicul.

Face parte din grupa steroizilor, are un nucleu ciclopentoperhidrofenantren.

Sinteza naturală a estrogenilor se face plecînd de la colesterol, pregnenolon, progesteron, hidroxiprogesteron, androsteron,estronă estradiol. De la androsteron se poate ajunge la testosteron şi de la aceasta la estradiol.

Substanţele estrogene determină dezvoltarea sistemului reproductiv feminin prin proliferarea elementelor celulare constituiente, influenţînd favorabil osteogeneza, retenţia de Ca şi P, stimulează înmulţirea osteoblastelor.

Substanţele estrogene sensibilizează musculatura uterină la acţiunea ocitocinei şi au acţiune hipotensivă prin vasodilataţia arterială. Estradiolul se dozează în U.I. (1 mg = 10.000 U.I.). Pînă la pubertate sînt secretate în cantitate redusă. Intre pubertate şi menopauză secreţia este mai mare şi are un caracter ciclic atingînd valoarea de pînă la 100 gama în urina din 24 ore.

Forme de utilizare a estradiolului

Se realizează la nivelul receptorilor (sistemul reproductiv feminin). Estradiolul prin oxidare se transformă în estronă; această reacţie este reversibilă. Estrona are o activitate estrogenică mult mai mică faţă de estradiol (pînă la de 10 ori). Estrona în prezenţa progesteronului se transformă în estriol; această reacţie este ireversibilă. Estriolul are o activitate estrogenică pînă la de 10 ori mai mică decît estrona. Timpul de înjumătăţire a estradiolului este de 6 minute. In sînge estrogenii sînt fixaţi o parte pe proteine şi o parte pe hematie.

Metabolismul de inactivare se face la nivelul ficatului, produsele care rezultă sînt conjugate cu acidul glicuronic şi sulfuric şi eliminate sub formă de glicuronidaţi şi sulfoconjugati, substanţe care nu mai au nici o activitate estrogenică. Estrona inactivată la nivelul ficatului duce la formarea corpilor oxidaţi, care sînt lipsiţi de activitate estrogenică dar care stimulează hipofiza pentru secreţie de LH. O parte din estrogeni se elimină prin urină, iar o parte prin bilă reabsorbîndu-se la ficat unde se inactivează (circuitul enterohepatic al estrogenilor). Feminizarea din insuficienţa hepatică este datorită lipsei de metabolizare şi de inactivare a estrogenilor la ficat.

Acţiunea biologică a estrogenilor constă în dezvoltarea uterului şi a organelor sexuale anexe, precum şi în dezvoltarea şi pigmentarea glandelor mamare la pubertate (telarha).

Estrogenii stimulează la pubertate dezvoltarea labiilor mici, a glandelor lui Bartolen, creşterea vascularizaţiei vulvei şi vaginului.

Estrogenii determină forma tipică a scheletului feminin, precum şi repartizarea mai abundentă şi caracteristică a grăsimii.

asupra uterului determină dezvoltarea musculaturii şi declanşează faza proliferativă a mucoasei uterine cu hipertrofia glandelor şi creşterea irigaţiei mucoasei.

Modificări similare apar şi la mucoasa trompelor şi a vaginului. Endometrul pînă la ovulaţie este în faza proliferativă. Estrogenii măresc sensibilitatea musculaturii uterine la acţiunea excitomotorie a ocitocinei. Concentraţia preovulatorie a estrogenilor creşte secreţia de mucus a glandelor cervicale scăzîndu-i totodată şi vîscozitatea (favorizînd astfel trecerea spermatozoizilor prin canalul cervical în cavitatea uterină şi de aici în trompe dînd astfel posibilitatea de a se uni cu celula sexuală femelă (ovocitul) şi de a se produce fecundaţia.

In perioada preovulatorie datorită creşterii cantităţii de estrogeni, dacă luăm o picătură din glera cervicală şi o punem pe o lamă, aceasta va cristaliza sub formă de frunză de ferigă. Aceasta este un semn foarte important în clinică şi arată prezenţa ovulaţiei.

Datorită estrogenilor celulele epiteliului vaginal se încarcă cu glicogen, devin turgescente, acidofile şi cu nucleul picnotic. Acest efect al estrogenilor asupra mucoasei vaginale este foarte caracteristic şi în clinică se cercetează frotiul citohormonal vaginal.

Pilozitatea pubiană şi axilară ca şi dezvoltarea clitorisului şi a labiilor mari este stimulată de hormonii androgeni (care au provenienţă corticosuprarenală şi ovariană). Estrogenii au acţiune anabolizantă, dar ea este mai slabă decît a androgenilor. Ei determină retenţie de sodiu şi apă.

Acţiunea estrogenilor la nivel tisular este de stimulare a sintezei de m ARN care induce formarea de proteine specifice.

2. Hormonii progestativi sau gestageni în principal sînt reprezentaţi de către progesteron care este secretat de către membrana granuloasă a corpului galben (a corpului progestativ), iar în cantitate mai redusă şi de către corticosuprarenală. Sinteza naturală se face plecînd de la colesterol-pregnenolon-progesteron. Pînă la pubertate se secretă o cantitate foarte mică de progesteron de către membrana granuloasă a foliculilor ajunşi în stadiul cavitar.

Producţia şi secreţia creşte în partea a II-a a ciclului. In 24 ore se secretă între 5-20 mg progesteron. In sînge este fixat pe o proteină. Timpul de înjumătăţire este 6-10 minute.

Metabolismul progesteronului are loc la nivelul receptorilor (a sistemului productiv feminin), unde se transformă în pregnandiol. La nivelul ficatului pregandiolul este conjugat cu acidul glicuronic şi rezultă glicuronidatul de pregnandiol care se elimină prin urină.

In primele două săptămîni ale ciclului se elimină prin urină 0,3-0,5 mg pregnandiol, iar în ultimile două săptămîni între 1-5 mg pregnandiol în urina din 24 ore.

Progesteronul, împreună cu estrogenii a căror secreţie continuă şi în faza luteinică, acţionează asupra mucoasei uterine, după ruptura foliculului ovarian, pentru a o trece din faza proliferativă în cea de secreţie pregătind-o astfel pentru fixarea ovulului fecundat (fenomenul de nidare). Musculatura corpului uterin se relaxează, cea a colului uterin se contractă. Secreţia glandelor cervicale se reduce. Progesteronul reduce receptivitatea uterină la ocitocină. Stimulează dezvoltarea glandelor mamare pe care le pregăteşte pentru secreţia lactată fără însă a o declanşa. Celulele epiteliului vaginal în faza luteinică îşi pierd turgorul iar citoplasma capătă un aspect bazofil.

Progesteronul care din punct de vedere chimic este înrudit cu glicocorticoizii, în sinteza cărora reprezintă un produs intermediar şi are efecte catabolice asupra metabolismului proteic. In timpul sarcinii mobilizează acizii aminaţi ai mamei pentru creşterea fătului.

Progesteronul activează respiraţia, accelerează pulsul şi acţionează asupra centrilor termoreglatori. Datorită acestui fapt a 2-a zi după ruperea foliculului, temperatura matinală creşte cu 0,3-0,5°C faţă de valorile din faza foliculinică. Acest efect este de mare importanţă pentru stabilirea datei ovulaţiei.

Dacă nidarea nu a avut loc nu se mai secretă LH şi nici progesteron astfel apare menstruaţia. Dacă nidarea a avut loc secreţia de progesteron creşte în paralel cu dezvoltarea sarcinii.

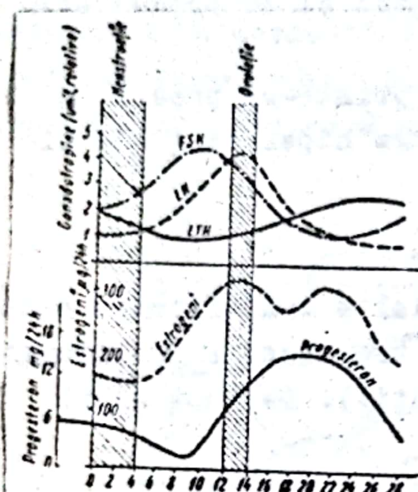


Fig. 15

Modificările ciclice în secreţia ovariană şi adenohipofizară a diferiţilor hormoni în ciclul sexual femel. Valorile precise pentru nivelul secreţiei gonadotropinelor nu sînt stabilite, în special pentru LTH (după Karlsen).

Reglarea secreţiei de hormoni ovarieni

Ciclul ovarian şi secreţia de hormoni sexuali feminini este sub control hipotalamo-hipofizar. Intre hipofiză şi gonade există relaţii funcţionale foarte strînse. Astfel după castrare sau la menopauză creşte foarte mult secreţia de FSH. Invers prin administrarea unor doze mari de estrogeni se poate obţine inhibiţia gonadotropilor hipofizari (sterilizare temporară). Stimularea electrică a hipotalamusului la iepuroaică declanşează ovulaţia, care la acest animal are loc la 12-18 ore după coit, fiind provocată prin aferenţe reflexe cu participare hipotalamică.

Maturaţia primului folicul ovarian la pubertate este produsă în urma maturării hipotalamusului care iniţiază secreţia de factor eliberator de hormon foliculo stimulant (FSH roallising factor). Secreţia de către FSH hipofizar stimulează dezvoltarea foliculilor şi producerea de estrogeni. Estrogenii prin acţiunea pozitivă hipotalamo-hipofizară măresc secreţia de LH în urma căreia foliculul se rupe şi are loc expulzia ovocitului. După evoluţie sub influenţa LH, foliculul se transformă în corp galben, care secretă estrogeni şi progesteron. Astfel hormonii ovarieni exercită un efect de reglare inversă negativă asupra sistemului

hipotalamo-hipofizar, ceea ce reduce mult secreţia de FSH şi de LH, astfel cam la 12 zile după ovulaţie corpul galben începe să involueze, scade consecutiv secreţia de estrogeni şi de progesteron şi apare astfel menstruaţia.

Nivelul hormonal scăzut iniţiază printr-un proces de reglare inversă pozitivă producerea de către hipofiză a FSH şi astfel ciclul reîncepe.

Ciclul endometrial

Se desfăşoară în paralel cu celelalte transformări endocrine de la femeie. El este alcătuit din trei faze : proliferativă, secretorie şi de descuamaţie (menstruaţie). De fapt acest ciclu începe cu faza menstruală.

Faza proliferativă (estrogenică)

După terminarea menstruaţiei stratul superficial al endometrului a fost eliminat şi nu a rămas decît stratul bazal. Sub influenţa estrogenilor are loc o refacere a stromei şi a epiteliului din fundurile de sac ale glandelor şi ale criptelor endometriale. Acum apar numeroase mitoze în celulele glandulare, care devin din ce în ce mai numeroase. Glandele sînt la început simple şi drepte cu un epiteliu cilindric care devine înalt. Nucleul acestor celule este situat la nivele diferite, ceea ce le dă un aspect pseudostratificat. Stimularea estrogenică determină în continuare alungirea glandelor care devin sinuase, îngroşarea endometrului şi dezvoltarea sistemului vascular. Endometrul ajunge la 4-5 mm grosime. Această fază durează 14 zile.

Faza secretorie (progestaţională)

Este produsă de secreţia simultană de estrogeni şi de progesteron. Acum are loc creşterea în continuare a glandelor care se dilată şi se încolăcesc. Celulele glandulare prezintă un puternic aspect de pseudostratificare - apare aspectul de dinţi de ferestrău. Corionul are aspect lax şi citoplasma se observă greu; substanţa fundamentală creşte masiv; nucleii iau o poziţie bazală iar deasupra lor celulele se încarcă cu o cantitate mare de glicogen, glicoproteine şi lipide, care pot fi observate atît în lumenul

glandular cît şi în cavitatea uterină. Dezvoltarea sistemului vascular este deosebit de importantă, arteriolele mari spiralate avansează spre suprafaţă. Mucoasa atinge, o grosime de 8-10 mm. Această fază durează 2 săptămîni.

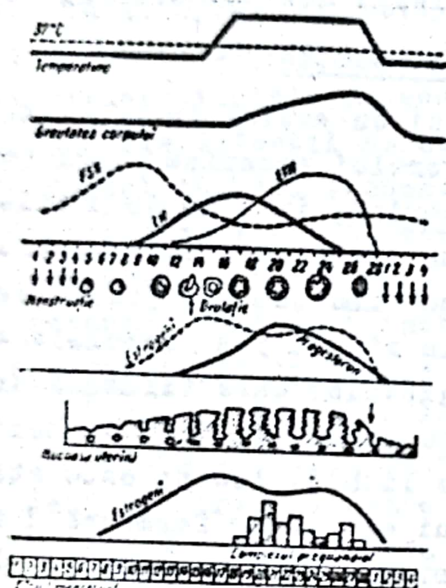


Fig. 16

Modificările endometrului ciclului menstrual în raport de secreţia hormonilor gonadotropi hipofizari (din Ruch şi Fulton).

Menstruaţia

Dacă oul nu s-a implantat în mucoasa uterină corpul galben menstrual involuează. Cu 2 zile înaintea menstruaţiei are loc o scădere bruscă a formării de estrogeni şi de progesteron. Astfel grosimea endometrului scade la 60-65 % din valoarea avută, se produce un spasm al vaselor sinuoase care irigă mucoasa şi astfel aceasta se necrozează are loc un proces de descuamare şi eliminare prin flux menstrual a stratului funcţional al endometrului. In 48-36 ore endometrul descuamat se elimină prin contracţii uterine împreună cu circa 40-50 ml sînge şi tot atît lichid seros. Deci acum are loc o extravasare eritrocitară şi o descuamare celulară care interesează stratul superficial (funcţional) al endometrului.

Normal sîngele menstrual nu coagulează din cauza activatorilor fibrinolizei produşi în endometru.

La om şi primate care prezintă descuamarea endometrului cu fiecare menstruaţie, activitatea ciclică sexuală se numeşte ciclu menstrual. La animalele la care menstruaţia lipseşte ciclul este denumit estral, estrul apreciindu-se ca ovulatie (faza de "căldură") şi este însoţit de modificări ale epiteliului vaginal.

Dezvoltarea produsului de concepţie

După unirea spermatozoidului cu ovulul în 1/3 externă a trompei rezultă prima celulă a viitorului organism = oul (zigotul). De aici el migrează în cavitatea uterină, în timp de 3 zile. In cursul primelor 24 ore are loc prima diviziune, se formează primii 2 blastomeri, apoi celulele oului se înmulţesc în progresie geometrică, urmează stadiul de morulă. In ziua a 5-a celulele oului se împart în două grupe : un grup la exterior care formează un strat de înveliş şi altul la interior care formează discul embrionar; între ele apare o cavitate plină cu lichid. Acesta este stadiul de blastrulă. Apoi celulele discului embrionar formează 2 straturi ecto şi endodermul - stadiul de gastrulă ; apoi apare al 3-lea strat mezodermul ce se divide în două straturi - splanhnic şi somatic.

Oul ajuns în cavitatea uterină rămîne liber 4 zile, după care celulele ce formează membrana periferică a oului - trofoblastul - secretă un ferment ce duce la liza unei mici porţiuni din stratul funcţional al endometrului şi astfel în 4-5 zile are loc implantarea (nidarea) oului.

După nidare stratul extern (trofoblastul) se numeşte corion, iar mucoasa uterină se numeşte deciduă.

Intre zilele 16 şi 42 de la ovulaţie are loc embriogeneza (etapa de formare a principalelor organe). Acum este perioada cea mai vulnerabilă a produsului de concepţie (hipoxia, diferitele substanţe toxice, diversele îmbolnăviri) au repercusiuni dintre cele mai nefavorabile. Urmează apoi faza de dezvoltare fetală şi la sfîrşitul celor 40 săptămîni de evoluţie a sarcinei urmează naşterea.

Din punct de vedere hormonal corionul placentar secretă gonadotrofina corionică ce acţionează asupra corpului galben de sarcină. Corpul progestativ devine corp gestativ care secretă cantităţi apreciabile de progesteron şi estrogeni, hormoni care asigură dezvoltarea produsului de concepţie şi a uterului. Cantităţile crescute de gonadotrofine corionice apar şi în urină începînd din săptămîna 2-3 după nidare, astfel urina de la femeia gravidă injectată în sacii limfatici a broscoiului va determina declanşarea unei spermatorei - reacţia Galli-Mainini care serveşte pentru precizarea diagnosticului precoce de sarcină. Dacă se injectează urină la şoarecele infantil se declanşează maturarea foliculilor ovarieni - Testul Ascheim Zondek.

Progesteronul şi estrogenii cresc progresiv pe măsura evoluţiei sarcinei. Are loc şi o dezvoltare a glandelor mamare.

Naşterea. Care sînt factorii care duc la expulzia produsului de concepţie din cavitatea uterină la sfîrşitul evoluţiei sarcinei, problema nu e deplin lămurită. Totuşi acum este vorba de o modificare a raportului între cantitatea de progesteron (care scade) şi cea de estrogeni (care creşte). In aceste condiţii de predominenţă a estrogenilor, fibra musculară uterină devine receptivă la acţiunea ocitocinei, cu apariţia contracţiilor uterine ritmice şi expulzia fătului. Creşterea ocitocinei în faza a 2-a a naşterii, poate fi explicată prin stimularea reflexă a neurohipofizei în timpul dilatării colului uterin şi a trecerii fătului prin canalul vaginal.

Gonadele mascule

Glanda genitală are o funcţie dublă :
- exocrină - secreţie de spermatozoizi şi
- endocrină - secreţia de hormoni androgeni.

Testiculul provine din îngroşarea epiteliului celomic (epiteliul germinativ) ce se află între mezenter şi mezonefros.

Testiculul este alcătuit dintr-un număr mare de canaliculi numiţi tubi seminiferi căptuşiţi la adult de un epiteliu şi formaţi din mai multe straturi de celule seminale (spermatogenii, spermatocite, spermatide) din care iau naştere spermatozoizii. Intre sper-

matogonii se mai găsesc "celulele lui Sertoli care asigură nutriția celulelor seminale, iar în țesutul conjunctiv al glandei se găsesc <u>celulele interstițiale</u> ; ele sînt celule mari de origine mezenchimatoasă numite celule Leydig ce secretă testosteronul.

<u>Spermatogeneza</u> are loc în tubii seminiferi începînd cu al 12-lea an al vieții ca rezultat al stimulului gonadotropilor hipofizari și durează toată viața.

Spermatogeneza are loc în două faze :

- In prima fază, de proliferare, are loc o înmulțire a spermatogoniilor prin diviziune mitotică.

- Faza a doua (de creștere) este caracterizată prin diviziune meiotică. In această fază din cei 46 de cromozomi caracteristici speciei umane (44 autozomi + 2 cromozomi sexuali - x, y) rezultă două feluri de spermatozoizi : spermatozoizi care conțin 22 autozomi + cromozomul sexual + și spermatozoizi care conțin 22 autozomi și spermatozoidul sexual y. La spermatozoizi în urma celor 2 tipuri de diviziuni rezultă 8 spermatozoizi toți cu putere fecundantă : din acestea 4 au gonozomul x, iar 4 gonozomul Y.

Timpul necesar spermatogenezei este de 34 ore. Depozitați în epididim spermatozoizii își păstrează fertilitatea pînă la 42 de zile. Spermatogeneza este influențată de numeroși factori. Radiațiile ionizante și diversele substanțe toxice opresc spermatogeneza.

Dezvoltarea normală a spermatogenezei necesită o temperatură optimă, asigurată la om prin așezarea scrotală a testiculului, unde temperatura este cu 4° inferioară temperaturei centrale. Diversele experiențe au arătat că temperatura centrală intraabdominală produce degenerescența tubilor. Mecanismul acestui efect nociv nu este elucidat. Neocoborîrea testiculilor din abdomen în cursul dezvoltării se impune a fi corectată înainte de vîrsta de 8-9 ani.

Ischemia reduce spermatogeneza : ocluzia arterei testiculare pentru o oră inhibă ireversibil spermatogeneza.

Spermatogeneza este condiționată în cea mai mare măsură de integritatea funcțională a adenohipofizei, care prin FSH de-

termină spermatogeneza iar vitamina A și E o facilitează.

Fiecare spermatozoid este format din : cap, o piesă intermediară, corp și o coadă. Capul este ovoidal, are 5 microni lungime și 2,5 lătime. Capul este format dintr-un nucleu mare acoperit cu un strat subțire de citoplasmă. In corpul spermatozoidului găsindu-se acizi timonucleici, nucleo-proteine, globuline, bazice, glicogen, fosfor, calciu și potasiu.

Piesa intermediară este formată din gît, și piesa de legătură. Gîtul este situat la partea posterioară a capului, are o lungime de o,5 microni și are mobilitatea unei articulații. Piesa de legătură are o lungime de 5 microni, prin această piesă trece filamentul axial.

Coada are o lungime de 5o microni, o grosime de 1 micron este formată din filamentul axial, acoperit de o foiță de citoplasmă pînă în apropierea vîrfului. Filamentul axial la capătul terminal, se ramifică.

Migrarea spermatozoizilor

La nivelul sistemului reproductiv masculin spermatozoizii sufăr două migrări :

a) tubii seminiferi, tubii drepți, canalul epididimar, canalul deferent, canalul ejaculator, vezioulele seminale;

b) veziculele seminale, canalul ejaculator, uretra, treimea superioară a vaginului.

Migrarea spermatozoizilor este facilitată de morfologia acestor celule (mișcarea piesei intermediare și a cozii) și de către lichidul spermatic. Lichidul spermatic este secretat de către tubii seminiferi (celulele lui Sertoli), de epididim, prostată, de veziculele seminale.

Lichidul spermatic are o reacție alcalină(pH 7 - 8,5); conține proteine, glucide, colinesterază, hialuronidază Na, K, Ca.

Sperma finală este ejaculată în timpul coitului în vagin, într-o cantitate de 1,5 - 4 ml. Fiecare ml de spermă conține aproximativ 1oo.ooo de spermatozoizi. Limita de fertilizare fiind de 2o.ooo spermatozoizi pe ml o picătură de spermă examinată la microscop (ocular 1o obiectiv 7) prezintă 5o spermatozoizi pe un

cîmp.

Spermatozoizii suferă o a 3-a migrare la nivelul sistemului reproductiv feminin :

- treimea superioară a vaginului;
- cavitatea colului uterin ;
- cavitatea uterină ;
- lumenul tubular, şi uneori
- excavaţia pelvină.

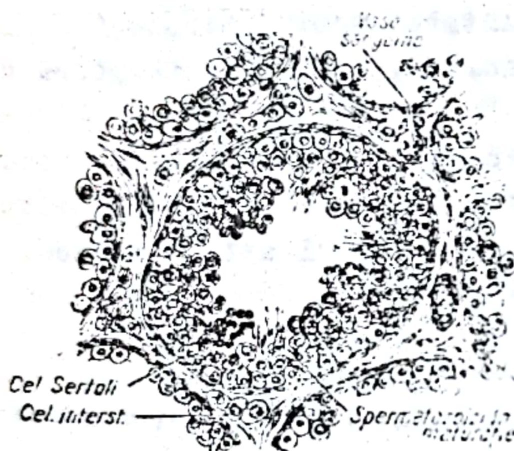


Fig. 17

O mică zonă de testicul uman. Se pot vedea un tub, cîteva porţiuni ale altor tubi în secţiune transversală,şi ţesut intertubular.

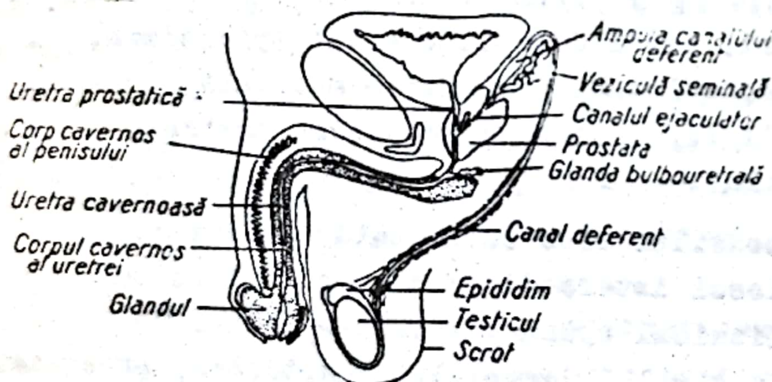


Fig. 18

Schema sistemului genital masculin (Modificată după Eberth)

Timpul necesar pentru această a 3-a migrare este de 1 oră.

Secreţia glandelor cervicale, abundentă în momentul ovulaţiei prezentînd o reacţie alcalină, facilitează trecerea spermatozoizilor prin canalul cervical.

Secreţia mucoasei uterine, a mucoasei tubulare şi dinamica uterină facilitează migrarea spermatozoizilor.

Energia necesară migrării spermatozoizilor este dată de scindarea anaerobă a fructozei cu formarea de ADP din ATP.

In organism la un pH-metru spermatozoizii din sperma

ejaculată supraviețuiesc 24-48 ore iar la 4°C cîteva zile, și la - 79°C pot supraviețui pînă la 2ani.

- Epididimul care are o lungime de 6 m este cel mai important loc de stocare a spermatozoizilor, datorită secreției sale, asigură motilitatea și puterea fertilizantă a spermatozoizilor, avînd o adevărată acțiune "spermatotrofică". Vezieulele seminale secretă un lichid nutritiv și protector pentru spermatozoizi (conține, fructoză, acid ascorbic și acizi aminați) care reprezintă 60 % din volumul lichidului spermatic, are reacție alcalină este de culoare galbenă, vîscos și se varsă în uretră prostatică, și și conferă spermei mirosul caracteristic, are un pH de 6,4 reprezintă 26 % din valoarea lichidului seminal. Conține cantități foarte mari de citrați și fosfați de calciu. Caracteristic pentru lichidul prostatic este prezența <u>fosfatazei acide</u> care la naștere se află în concentrație de 1,5 U pe gram de țesut prostatic, de 70 U în perioada adolescentă și 500-2300 U la vîrsta adultă. Fosfataza acidă de la prostată trece și în curentul cir ulator (unde se găsește 30U/100 ml sînge), de aici se elimină pe cale renală.

In caz de cancer al prostatei, cu metastaze osoase și limfatice, concentrația de fosfatază acidă din sînge crește pînă la 50-100 U/100 ml.sînge. Hormonii testiculari stimulează atît proliferarea țesutului canceros prostatic cît și producția de fosfatază acidă. Iar castrarea determină regresia tumorii cît și producerea de fosfatază.

Sperma finală, lichid vîscos de culoare alb gălbuie prezintă o reacție neutră sau slab alcalină, avînd un miros caracteristic. Ea conține apă în proporție de 90 %, iar restul de 10 % sînt substanțe solide din care 9 % substanțe organice (proteine, lipide, glucide) și anorganice 1 % (cea mai mare parte Ca și P, restul este Na, Fe si S).

Introducerea spermei în vagin implică erecția penisului și ejacularea lichidului seminal.

Ambele procese sînt de natură reflexă și pot fi declanșate chiar la un om spinal, la care centrul de erecție și de ejaculare situati în măsuva lombosacrată, sînt separați de restul axului cerebrospinal.

Reflexul de erecţie şi ejaculare (reflexul coitului) se produce prin excitarea mucoasei glandului care este bogată în papile nervoase. Calea centripetă este reprezentat de către nervul dorsal al penisului un ram al nervului ruşinos . In condiţii normale erecţia este produsă sub influenţa excitaţiilor sensitive şi senzoriale (olfactive, vizuale, auditive, tactile), cît şi prin stimuli corticali (emoţie, frică, timiditate) care pot determina inhibiţia erecţiei.

Astfel toate excitaţiile periferice cît şi stimulii centrali inclusiv cei corticali pun în joc centrul de erecţie situat în măduva lombo-sacrată. De aici prin stimuli centrifugi ce merg prin nervii erectori sau pelvini, care sînt de natură parasimpatică provoacă relaxarea arteriolelor din cazurile cavernoase şi spongioase şi determină erecţia datorită acumulării sîngelui la nivelul ţesutului erectil. Această acumulare este favorizată şi de compasiunea venei dorsale a penisului care se produce în acest timp.

Excitarea maximă a glandului, în timpul coitului, de către pliurile canalului vaginal cît şi prin alte excitaţii periferice şi centrale inclusiv cele de ordin psihic, provoacă reflexul de ejaculare. Calea eferentă pentru acest reflex sînt nervii simpatici, prin care stimulii descind spre tractul seminal şi glandele anexe, determinînd contracţia musculaturii din epididim, canalele deferente, veziculele seminale, cu descărcarea spermei în uretră, de unde este ejaculată prin contracţiile ritmice ale muşchilor bulbo şi ischio-cavernoşi.

Căile eferente ale reflexelor de erecţie şi de ejaculare au fost precizate prin experienţele efectuate pe animale şi observaţiile anatomoclinice făcute pe bolnavi. S-a observat că simpatectomia lombară bilaterală făcută sub nivelul lombarei a 2-a sau secţionarea nervilor presacraţi, face să dispară reflexul ejaculării cu păstrarea erecţiei.

Secţionarea nervilor sacraţi sub nivelul primului segment sacrat, întrerupînd calea parasimpatică (nervii erectori), aboleşte erecţia şi produce anestezia relativă a penisului.

Excitarea electrică a nervilor hipogastrici, făcută la

em în timpul intervențiiler chirurgicale determină ejaculares spermei. Erecția este influențată de vîrstă, diferite boli și de substanță chimice, inclusiv medicamentele.

Intensitatea și frecvența ei scad eu vîrsta, de asemeni în tabeă, diabet, intoxicații (eu plumb, exid de carben, neosalvarsan,(mercur) cît și sub influența anafredisiacelor (bremură de sediu, petasiu și ameniu). Din contra erecția poate fi frecventă și prelungită (priepism) în diferite boli nervease (selerezä în în plăgi), mintale, și sub acțiunea afrodisiacelor (iehimbină, epium, strienină).

II. <u>Secreția internă a testiculilor</u>

Relul endecrin al testieulelor a fest eercetat experimentaă prin meteda ablației și a grefeler testiculare - precum și prin ebservarea efectelor preduse de administrarea hormonilor testiculari.

<u>Ablația testiculară</u> (castrarea) lasă urme caracteristice în sfera genitală, morfegeneză, nutriție, cît și în starea alter glande endecrine. Efectul este deesebit după vîrstă. Inaintea pubertății, castrarea eprește dezvoltarea organeler sexuale principale și accesorii de repreducere (penis, prestată, vezicule seminale) și împiedică apariția caracterelor sexuale secundare, cît și a instinctului sexual. In același timp ea preduce tulburări în metabolismul și dezvoltarea musculaturii și a scheletului.

Aceste efecte observate atît la animale cît și la om - castrarea din metive religioase, de pedeapsă, azi mai mult de ordin terapeutic, se aseamănă cu manifestările din agenezia sau hipoplazia testiculară.

<u>Efecte asupra funcției sexuale</u>

La em castrarea eprește dezvoltarea organelor genitale (penis infantil, prestată și vezicule seminale mici și fără secreție).

Caracterele sexuale secundare nu mai apar (lipsa bărbii și a părului din regiunea axilară și pubiană, voce subțire infantilă din cauza dezvoltării incomplete a laringelui), instinctele legate de

reproducere lipsesc (mentalitate caracteristică, pierderea libidoului, depresiune psihică).

La coş pe lîngă modificările analoage ale organelor şi funcţiilor genitale se observă lipsa de dezvoltare a caracterelor sexuale secundare (dezvoltarea neînsemnată a crestei şi a barbelor) cît şi a instinctului sexual (absenţa combativităţii, a cîntatului si a ardoarei sexuale).

Efectele aşa zise nesexuale ale castrării, se traduc prin:

-Tulburări de metabolism, cu depozitare excesivă a grăsimii la nivelul mamelei, şoldurilor şi a regiunii subombilicale, fesiere şi pubiene, precum şi în jurul coapselor şi în dreptul crestelor iliace.

Diminuareaschimburilor gazoase cu scăderea metabolismului bazal (10-15%). Dereglarea metabolismului proteic cu scăderea retenţiei de azot. Astfel în lipsa secretiei testiculare, musculatura însăşi, rămîne nedezvoltată, flască şi infiltrată cu grăsime. Tulburările de creştere a scheletului, care sînt prelungite şi exagerate în special la extremităţi ce devin excesiv de lungi, disproporţionate faţă de mărimea trunchiului, datorită întîrzierii survenite în osificarea cartilajelor de conjugare.

- Tulburările circulatorii cu diminuarea debitului circulator în teritoriile vasculare din piele, cu stagnarea sîngelui în venele cutanate.

Efectele nesexuale ale castrării prepuberale par a fi secundare fiind datorită influentei pe care ablaţia testiculară o are asupra altor glande endocrine şi a sistemului nervos.

La adulţi efectele castrării sînt cu atît mai puţin accentuate cu cît animalul este mai în vîrstă.

Ea produce o regresie a unor organe de reproducere anexe (prostată, vezicule seminale) fără să aibă repercusiuni asupra altora (penis).

Caracterele sexuale secundare se modifică în parte, cu păstrarea unora (vocea, barba) şi diminuarea altora. Instinctul sexual, menţinut un timp oarecare, imediat după castrare chiar cu păstrarea capacităţii sexuale, cu timpul dispare complet la animale, iar la om poate fi menţinut timp îndelungat datorită excitatiilor de ordin psihic.

La oamenii castrați activitatea cerebrală scade de regulă reacțiile devin mai încete, iar viața psihică mai săracă.

Efectele așa zise nesexuale ale castrării sînt puțin exprimate la adulți. Ele nu afectează scheletul și se traduc prin diminuarea metabolismului bazal și tulburări organo-vegetative (cu amețeli, vertije, puseuri de căldură, datorită instabilității vasomotorii caracteristice stării de andropauză).

Castrarea nu alterează funcțiile cardinale ale organismului, nu scurtează durata vieții și nici nu produce îmbătrînirea precoce.

Grefele testiculare (hetero, homo și autoplastice) au fost practicate pe animale și om (Berthold, Steinach, etc.).

Avînd o acțiune terapeutică de substituție discutabilă și fiind și greu de practicat, grefele testiculare au fost abandonate, fiind înlocuite prin terapia cu hormoni sexuali, care se dozează și se administrează cu cea mai mare ușurință.

Hormonii sexuali masculini (androgeni)

Primele extracte testiculare au fost făcute din testiculul de cîine, și întrebuințate la om de către Brown Sequard în 1889 constituind prima metodă de tratament opoterapie. In 1935 s-a extras din testicul de taur un produs cristalin, de structură sterolică care s-a dovedit a fi adevăratul hormon testicular și care este testosteronul. Ulterior testosteronul a fost preparat pe cale sintetică din colesterol de către Butenandt și Rujicka.

Locul de producere a testosteronului este celulele interstițiale (celule descrise de Leydig în 1850). Testosteronul și precursorul său androstendiolul se găsesc în sînge și urină și derivă din nucleul androstan, ce are 19 atomi de carbon. Secreția de androgeni, începe în luna a II-a a vieții embrionare. Androgenii sînt responsabili de dezvoltarea caracterelor sexuale masculine, întrucît prin injectarea de mari cantități de hormon la animale gravide, se produce chiar la fetii femeli, dezvoltarea și a organelor sexuale masculine.

Invers la fetii masculini suprimarea secreției de androgeni duce la dezvoltarea organelor sexuale femele.

Deci în lipsa hormonilor sexuali, diferențierea sexuală

se face spre sexul feminin.

Secreția zilnică de hormoni testiculari pînă la pubertate este mică, se găsește 0,2-0,3 micrograme la 100 ml plasmă. La adult se găsește 0,6-0,7 micrograme la 100 ml plasmă. Raportul celor doi hormoni la copil este subunitar predomină androsteronul). La adult este supraunitar, predomină testosteronul.

In 24 ore este secretat de către celulele interstițiale cam 7 mg testosteron și 1 mg androstendiol.

<u>Efectele morfogenetice și funcționale</u>. Secreția mărită de testosteron la pubertate stimulează dezvoltarea penisului, a glandelor bulbo-uretrale și prepuțiale, dezvoltarea scrotului a veziculelor și a canalelor seminale, a prostatei și a testiculelor, care de la 1 g, ajung la adult la15 g. Testosteronul este cel care duce la coborîrea testiculilor în perioada fetală. Exercită deci efecte stimulatoare asupra caracteror sexuale primare. Sub influența testosteronului, veziculele seminale și prostatat produc în concentrație mai mare factori necesari vitalității și funcției spermatozoizilor. Erecția și libidoul nu sînt influențate de testosteron.

In ceea ce privește caracterele sexuale secundare, caracteristice sexului masculin, testosteronul stimulează în perioada pubertală, cu începere de la 14-15 ani, dezvoltarea mai deosebită a pilozității în general și în particular în zonele axilară, pubiană, pe piept de-a lungul liniei albe supraombilicoare, creșterea bărbii, dezvoltarea laringelui cu îngroșarea vocii. Pielea devine mai groasă, țesutul celular subcutanat mai consistent.

Glandele sebacee se dezvoltă, din hipersecreția lor rezultînd la adolescenți acneea, care dispare după adaptarea pielii la testosteron. In afară de testosteron hormonii androgeni secretați de către corticosuprarenală (ex.adrenosteronul), contribuie la fel la apariția caracterelor sexuale secundare.

Asupra metabolismului împreună cu hormonul somatotrop, testosteronul exercită o acțiune anabolică stimulînd dezvoltarea musculaturii, eritropoeza, cu un plus de aproximativ 500.000 elemente pe mm^3 și dezvoltarea substanței fundamentale a osului cu retenția de calciu.

Concentrațiile mari de testosteron la sfîrșitul pubertății determină osificarea cartilagiilor de conjugare, încheind astfel creșterea oaselor în lungime. Deci musculatura și scheletul sînt dezvoltate dar cu membrele mai scurte, toracele mai larg, bazinul mai îngust, caracteristice sexului masculin sînt determinate de hormonii androgeni, comportamentul devine combativ. Testosteronul poate mări M.B. cu 15 %. Ca mecanism de acțiune la nivel celular testosteronul mărește producția de m ARN și prin aceasta sinteza de proteine specifice în țesuturile respective; determină spermatogeneza împreună cu FSH.

Hormonii testiculari acționează deci asupra unor receptori prezenți în special la organele genitale, influențînd apariția caracterelor sexuale primare și secundare.

Se degradează la nivelul testiculului și mai mult la nivelul ficatului constituind circuitul gonado-hepatic a hormonului testicular; prin procese de glicurono și sulfoconjugare se ajunge pînă la 17-C.S.

Din cantitatea de o-23 mg de 17-C.S. ce se elimină în urina din 24 ore, cam 1o-2o % sînt de origine corticosuprarenală.

Prin metoda cromatografică au fost puse în evidență 8 fracțiuni ale 17 CS; fracțiunile 1 și 8 sînt de origine ovariană, 2-3-6-7 sînt de origine corticosuprarenală, iar fracțiunile 4 și 5 fie de origine corticosuprarenală și ovariană.

La nivelul testiculului se secretă și mici cantități de hormoni estrogeni (de către celulele interstițiale). Ei sînt secretați în cantități mai mari, în cazul îndepărtării secreției testiculare propriuzise.

Reglarea secreției testiculare

Activitatea testiculară este reglată pe cale nervoasă și umerală. Calea umerală ; funcția testiculară este influențată de secreția hipofizară. Ablația hipofizară determină la toate vertebratele atrofia testiculară care interesează, atît epiteliul seminal cît și țesutul interstițial, deci se va manifesta prin semne de insuficiență testiculară care interesează atît funcția germinativă cît și cea androgenă.

Administrarea de hormoni hipofizari gonadotropi la animalele hipofizectomizate restabilește structura și capacitatea funcțională a testiculului, atunci cînd animalele de experiență sînt tratate cu un amestec de FSH și LH.

FSH pur, administrat la animalele mascule hipofizectomizate, împiedică involuția tubilor seminiferi, atunci cînd administrarea hormonului începe imediat după hipofizectomie, și restabilește spermatogeneza cînd administrarea se face ceva mai tîrziu.

La animalele impubere, declanșează o spermatogeneză precoce. L.H. numit și hormon de stimulare a celulelor interstițiale (I.C.S.H.), stimulează celulele Leydig și restabilește funcția androgenă a testiculului la animalele hipofizectomizate - influențînd, prin producția de hormon testicular și spermatogeneza.

La rîndul său secreția hipofizară gonadotropă este reglată de către factorul hipotalamic eliberator de gonadotropină (FSH-releasing factor și L.H.releasing factor).

Interrelațiile funcționale între hipofiză și testicule, reiese din faptul că și testiculul reglează secreția gonadotropă a hipofizei exercitînd fie un efect de feed-back negativ (cantitatea mare de testosteron inhibă hipofiza să secrete (C.S.H.) fie un efect de feed-back pozitiv)scăderea concentrației de testosteron stimulează hipofiza să secrete I.C.S.H.).

După castrare la animale și om (din motive de ordin terapeutic), are loc o proliferare a celulelor bazofile hipofizare și exagerarea secreției gonadotrope. Totuși nu este sigur că aceste efecte se datoresc hormonului androgen, întrucît la bolnavii cu hipogonadism (eunuccidism) primar, hiperproducția hormonilor gonadotropi hipofizari nu poate fi împiedicată prin administrarea de androgeni.

Sistemul nervos îi revine un rol important în dezvoltarea testiculilor în întreținerea și reglarea activității testiculare.

Acțiunea de stimulare pe care hipofiza o exercită asupra testiculului, este datorită excitațiilor ce vin la ea, din regiunea hipotalamică pe calea tijei pituitare.

Incă din 192o, Camus și Roussy au arătat că distrugerea

regiunei hipotalamice produce atrofia tractului genital şi sistarea gametogenezei. S-a arătat că numai distrugerea unor zone limitate din hipotalamus, ca exemplu eminenţa mediană, tuber cinereum, produce acest efect.

De fapt hipotalamusul nu reprezintă altceva decît calea finală comună, prin care toate excitaţiile externe şi interoceptive precum şi stimulii veniţi din părţile superioare ale axului cerebro-spinal, influenţează activitatea sistemului hipofizoendocrin.

Se ştie că expunerea la lumină influenţează în mare măsură funcţia gonadelor, animalul reacţionînd la excesul de lumină prin hiperfuncţia gonadelor ca urmare a influenţei hipotalamice de controlare şi a acestei activităţi.

EPIFIZA

Considerată pînă nu de mult "secretul ruşinos al endocrinologiei", epifiza a devenit obiectul unor cercetări minuţioase de anatomie comparată, histofiziologie, biochimie şi farmacologie de abia în ultimile trei decenii, după identificarea unor sindroame clinice cu tulburări gonadale dominante macrogenitosomie) de cauză epifizară.

La mamifere, epifiza se găseşte la nivelul extremităţii superioare a ventriculului III, între comisura posterioară îndărăt şi trigonul habenular înainte, formînd împreună cu organul subcomisural un complex neuroendocrin periependimar analog celui hipotalamo-hipofizar, denumit complexul epifizo-habenular. La om, glanda este de mărimea unui bob de mazăre şi se prezintă ca un con de pin situat pe linia mediană, cu baza orientată anterior, de unde şi denumirea de pineală.

In timpul dezvoltării filogenetice, epifiza s-a transformat din organ fotoreceptor (al treilea ochi) în formaţiune secretoare endocrină, inervată în mod predominent de terminaţiile ganglionului simpatic cervical superior ajunse la glandă atît pe calea plexului carotidian intern şi a reţelei nervoase perivasculare pineale cît şi a nervilor conarii, în cazul polului caudal.

Inervaţia glandei pineale deşi pare a fi exclusiv vegetativă de natură simpatică, ţesutul glandular prezintă o serie de conexiuni nervoase cu formaţiunile diencefalice, rinencefalice şi mezencefalice învecinate.

Acestea fac posibilă participarea epifizei la reacţiile neuro-endocrine influenţate de rinencefal pe de o parte şi hipotalamus pe de alta. O mare parte din informaţiile rinencefalice fiind destinate hipotalamusului, aceeaşi stimuli par să activeze simultan atît complexul hipotalamo-hipofizar cît şi sistemul epifizo-habenular.

Lumina şi întunericul de exemplu, influentează ritmul nictemeral al secreţiei epifizare pe cale simpatică cu participarea

căii retino-hipotalamice şi a nucleului suprachiazmatic din hipotalamusul anterior.

Structura internă a pinealei prezintă la om toate caracteristicile histologice şi metabolice ale unui organ glandular activ nu numai în perioada copilăriei, cum s-a crezut inițial, ci în tot cursul vieții. Țesutul parenchimatos glandular este format din celule secretoare de origine neuroepitelială denumite pinealocite, dispuse sub formă de lobuli şi prevăzute cu prelungiri perivasculare şi contacte sinaptice de terminațiile filetelor simpatice postganglionare. Depozitarea calciului în celulele gliale şi stromale perilobulare sub formă de concrețiuni calcare (corpora arenacea) nu alterează semnificativ metabolismul şi funcția secretorie a pinealocitelor. Acestea sînt bogate în serotonină mai ales melatonină, ca principal hormon epifizar.

Cercetările de biochimie a pinealei din ultimile două decenii au precizat căile de formare a melatoninei din serotonină rezultată la rîndul său din transformarea triptofanului în 5-hidroxitriptamină cu ajutorul unor enzime specifice. Prin acetilarea serotoninei (5-hidroxitriptaminei) de către N-acetiltransferază se formează N-acetilserotonina, care este transformată de către hidroxi-indol-O-metil-transferază (HIOMT) în melatonină (N-acetil-metoxiserotonină). Aceasta a fost descoperită de Lerner şi colab. (1959) în extractele epifizare bovine şi denumită astfel, datorită acțiunii puternice de albire a pielii de broască, produsă prin mecanismul contracției granulelor pigmentare ale melanocitelor. Dintre derivații metoxi-indolici rezultați din metabolizarea serotoninei şi melatoninei în pineală, mai important pare a fi produsul de dehidrogenare ciclică, tetrahidroharmanul, care face parte din categoria betacarbolinelor epifizare, incriminate de Farrel (1961) în stimularea secreției de aldosteron. Dacă adrenoglomerulotrofina descoperită de Farrel în epifiză, ca factor aldosteronoeliberator, este derivat indolic sau hormon peptidic rămîne de stabilit.

Unul din primii hormoni cu structură polipeptidică identificați în pileală a fost arginin-vasotocina. Aceasta îndeplineşte rol de hormon antidiretic hipofizar la vertebratele inferioare,

inclusiv la păsări și numai la mamifere face oficiul de factor hormonal epifizar. Prezența sa în pineala bovinelor a fost semnalată mai întîi de Milcu și colab.(1963) și confirmată ulterior la porcine, ovine, șobolan, pisică, iepure și om.

Arginin-vasotocina este un nonapeptid cu structură și proprietăți similare cu ale ADH hipofizar.

In afară de melatonină și arginin-vasotocină, epofiza conține și alte peptide active, inclusiv angiotensină, formată local cu participarea unei enzime de tip reninic, sensibilă la variațiile presiunii osmotice a sîngelui (Haulică și colab.1974-1975).

<u>Implicații fiziologice</u>. Polimorfismul structural și biochimic al epifizei este dublat pe plan funcțional de o gamă variată de proprietăți fiziologice care diferă de la o specie la alta. La mamifere, glanda pineală nu și-a uitat total trecutul de organ senzorial și deși nu mai posedă elemente fotosensibile, funcțiile sale sînt dependente de lumină.

Se știe de mult timp că lumina și întunericul influențează prin intermediul epifizei, dezvoltarea și funcțiile ciclice ale organelor sexuale. Influențarea gonadelor de către lumină se realizează prin hipofiză cu ajutorul hormonilor epifizari a căror sinteză și eliberare prezintă mari variații nictemerale. Astfel, în timp ce nivelul melatoninei apare scăzut în timpul zilei și crescut în cursul nopții, arginin-vasotocina prezintă variații diurne inverse, cu răsunetul morfo-funcțional corespunzător asupra gonadelor mascule sau femele. Prelungirea perioadei de iluminare zilnică de exemplu, la șobolancă adultă determină creșterea greutății ovarelor și predispoziție la estru precoce. Lumina continuă poate induce chiar estru permanent la rozătoare.

La masculi, expunerea la lumină de lungă durată produce hipertrofie testiculară, în timp ce întunericul provoacă involuția testiculilor. Extirparea pinealei prevenind atît hipertrofia cît și involuția testiculară, demonstrează participarea acesteia la reglarea activității gonadelor. Ajustările ciclurilor reproductive sezoniere se datoresc la multe mamifere, sincronizării activității sexuale cu fazele ciclului solar, pentru a asigura nașterea și dezvoltarea puilor în sezonul cald.

Rolul gonadal al epifizei, întrevăzut de clinicieni şi demonstrat de experimentări este în prezent unanim admis. Structura şi funcţiile organelor sexuale primare şi secundare a mamiferelor sînt sub influenţa activităţii secretorii a glandei pineale.

In general, hiperfuncţia epifizară se însoţeşte de pubertate întîrziată, iar hipofuncţia de pubertate precoce. Punctul de impact al secretiei pineale cu functiile gonadale îl constituie complexul hipotalamo-hipofizar, asupra căruia hormonii epifizari actionează în sens inhibitor. Atît melatonina, ca principiul hormon epifizar, cît şi arginin-vasotocina exercită un puternic efect antigonadotrop, realizat prin intermediul hipotalamusului, ca urmare a inhibătii factorului de eliberare a gonadotrofinelor hipofizare. Printr-un mecanism similar, hormonii epifizari inhibă secretia de ACTH şi de hormon tireotrop, însoţită de scăderea activităţii secretorii a corticosuprarenalelor şi tiroidei.

După cum se vede, rolul endocrin al epifizei diferă de al celorlalte glande cu secreţie internă. Hormonii indolici (melatonina) şi peptidici (arginin-vasotocina) eliberaţi în sînge sau LCR nu actionează asupra organelor ţintă periferice, ci prin intermediul formaţiunilor nervoase din trunchiul cerebral şi mai ales, a complexului hipotalamo-hipogizar. Receptorii sensibili la acţiunea hormonilor epifizari găsindu-se în creier, glanda se comportă mai mult ca un "reglator al reglatorilor" decît ca organ de comandă şi control direct al unor teritorii efectoare periferice.

Spre deosebire de hipofiză, glanda pineală îndeplineşte rol de traductor neurochimic cerebral al informaţiilor sosite la nivelul structurilor diencefalice, implicate în procesele de integrare neuroendocrină. Diverşii stimuli externi (lumină, întuneric, stress etc.) influenţează secreţia epifizară pe cale predominent simpatică, punînd în functiune un mecanism reglator accesoriu, suprapus celui care stă la baza reglării intrinseci, dependente de factori ai mediului intern. Printr-un astfel de mecanism, epifiza realizează modularea principalelor secreţii neuroendocrine şi adaptarea lor la condiţiile impuse de mediul extern.

Reglarea secreţiei hormonale epifizare se efectuiază pe

cale predominent nervoasă, cu participarea sistemului simpatico-adrenergic. Variațiile determinate de întuneric şi lumină sau de diversele suprasolicitări simpatice influențează prin noradrenalina eliberată, procesele de formare şi eliberare a melatoninei.

Integritatea inervației simpatice constituie dealtfel condiția obligatorie a producerii variațiilor nictemerale ale serotoninei şi melatoninei din epifiză. Simpatectomia chimică provocată de 6-hidroxidopamină sau reserpină, produce ca şi gangliectomia simpaticăcervicală bilaterală, o veritabilă pinealectomie funcțională, datorită spolierii de noradrenalină a terminațiilor simpatice epifizare. Ca principal mediator simpatic, noradrenalina stimulează activitatea N-acetiltransferazei, favorizînd transformarea serotoninei în N-acetilserotonina şi melatonină. In cursul nopții, conținutul în noradrenalină a terminațiilor simpatico-epifizare creşte, atrăgînd după sine activarea biosintezei de melatonină. Odată cu apariția luminii noradrenalina scade datorită eliberării sale intense urmată de inactivare rapidă, cu consecința respectivă asupra sintezei de melatonină. Acțiunea stimulatoare a noradrenalinei se realizează prin mecanismul activării adenilciclazei membranare şi formării de AMP ciclic, necesar sintezei de N-acetiltransferază. Conținutul. Conținutul în melatonină al epifizei depinde în ultimă instanță de cantitatea de N-acetilserotonină sintetizată de către N-acetiltransferază sub influența noradrenalinei.

Secreția de melatonină este influențată şi de hormonii sexuali prin fenomene de feed-back pozitiv şi negativ gonado-pineal. Factorii neuro-umorali de reglare a secreției de arginin-vasotocină sînt insuficient studiați.

REGLAREA ENDOCRINA A MEDIULUI INTERN

Noţiunea de mediu intern şi de reglare a sa i se datorează lui Claude Bernard. Ulterior Cannon a propus termenul de "homeostazie", semnificînd constanţa compoziţiei medie a plasmei care se păstrează fixă între anumite limite.

La mamifere, pe care le vom lua ca tip, mediul intern suferă o reglare eficace a compoziţiei sale. Pentru a o studia ar trebui în mod logic să examinăm fiecare din elementele componente ale plasmei. Dar limitele spaţiului nu ne permit decît o trecere în revistă a principalilor componenţi, reprezentaţi de : glucoză, apă, săruri de sodiu, de potasiu şi de calciu.

O asemenea trecere în revistă a proceselor de reglare a mediului intern, limitată aici doar la cele de natură endocrină, apare necesară deşi o serie de aspecte au mai fost întîlnite pe parcursul prezentării diverselor glande cu secreţie internă.

HOMEOSTAZIA GLUCOZEI

Dotată cu mare capacitate de difuzie, glucoza este repartizată în mod egal între diferitele compartimente lichidiene ale organismului.

Din cantitatea totală de 55 g (evaluată pentru un om de 75 kg), 5 g de glucoză sînt stocate în compartimentul vascular (2/3 în plasmă şi 1/3 în globule), 15 g în compartimentul interstiţial şi 35 g în compartimentul intracelular (fig. 19).

De remarcat neuniformitatea glicemiei în cadrul aceluiaşi compartiment vascular, nivelul ei venos fiind inferior celui arterial cu o,o2-o,o5 g/l.

GLUCOSTATUL SANGUIN

Glicemia exprimată prin nivelul glucozei libere în sîngele total prezintă o remarcabilă stabilitate. La adultul normal pe nemîncate, glicemia este cuprinsă între o,85 şi 1 g/l. Valorile extreme ale normalului sînt limitate între o,7o şi 1,2o g/l. Depăşirea acestora peste limita inferioară este definită ca hipoglicemie, iar peste cea superioară hiperglicemie.

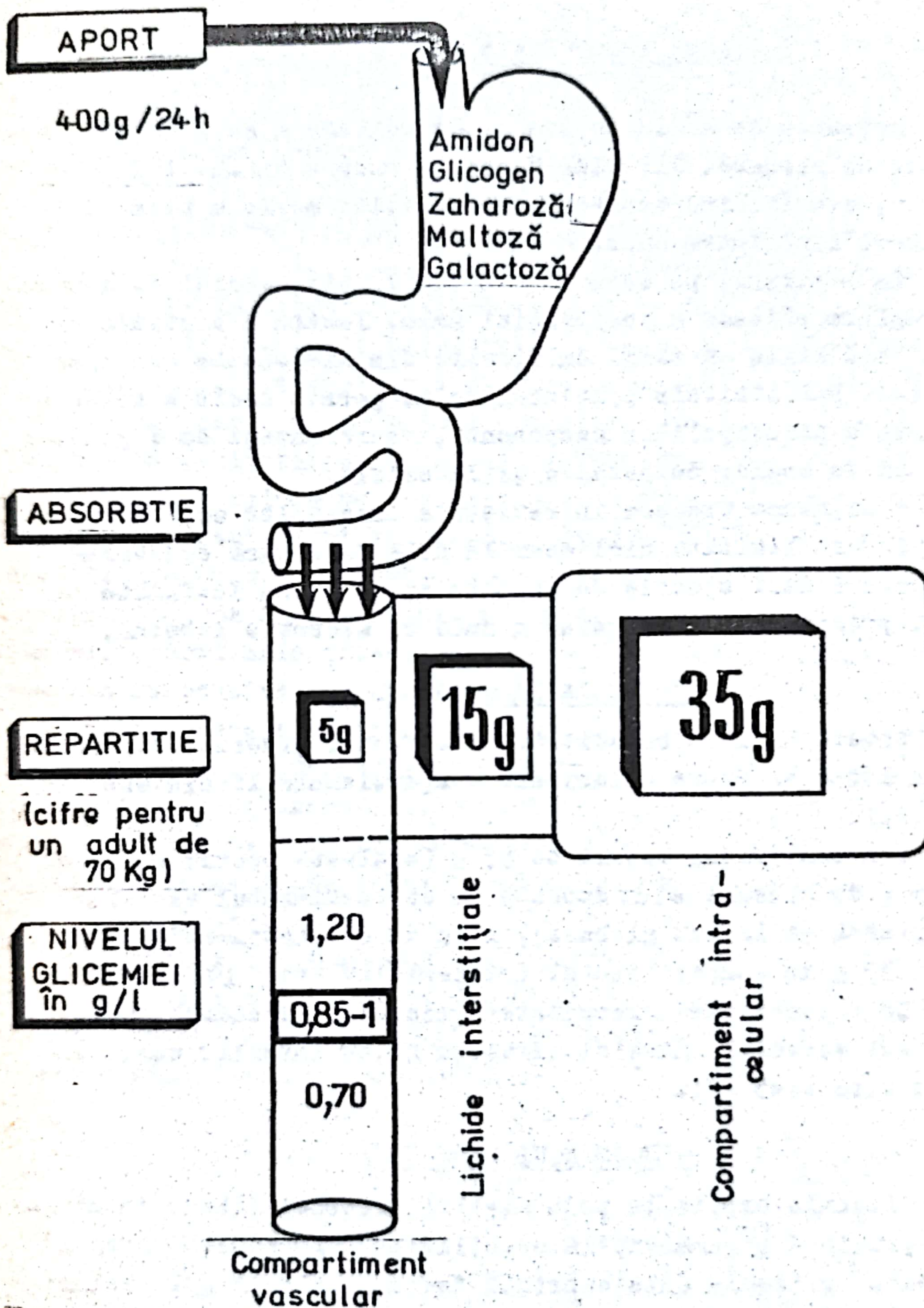


FIG 19 REPARTITIA GLUCOZEI IN ORGANISM

Păstrarea limitelor normale amintite rezultă dintr-un echilibru între două evenimente fiziologice opuse: pe de o parte nivelul aportului de glucoză exogenă şi endogenă şi pe de alta, utilizarea şi punerea ei în rezervă.

a. Aportul glucozei în sînge este realizat pe două căi: 1) exogenă, de origine alimentară, în valoare de 400 g de glucide/ 24 ore pentru o alimentaţie echilibrată; 2) endogenă, de origine hepatică, a cărei debit ar fi aproximativ de 3 mg/kg/min. în condiţii bazale, furnizat din rezervele glicogenului hepatic în medie de 2-4 g %.

b. Utilizarea glucozei imediată are loc la nivel celular prin degradarea acesteia anaerob şi aerob în cadrul metabolismului ei intermediar (vezi fascicula I şi Biochimia), iar stocarea ei se realizează atît prin transformarea glucozei în glicogen hepatic şi muscular (0,5-1,5 g %) sau în lipide prin intermediul acetil-CoA.(fig. 20).

Pentru a stabili intervenţia unor hormoni în mecanismele reglatoare din starea normală, este necesar să realizăm mai întîi o vedere de ansamblu asupra factorilor care tind să modifice nivelul glucozei în sensul scăderii (hipoglicemiei) sau creşterii ei (hiperglicemie):

-Factorii hipoglicemianţi sînt numeroşi şi din aceştia amintim : glicozuria; stocajul lacunar al glucozei,- mijlocul cel mai important şi mai rapid de care dispune organismul pentru a lupta împotriva hiperglicemiei; stocarea glucozei, datorită funcţiei glicogenice a ficatului în special cît şi a celei musculare; combustia glucozei în muşchi şi ţesuturi (efortul muscular); acţiunea insulinei, antiinsulinaza, acţiunea parasimpaticului; activitatea subcorticală a sistemului nervos central ;

- Factorii hiperglicemianţi - acţionează permanent şi asociaţi, din ei citîndu-se : foamea; funcţia glicemică a ficatului; în general, eliberarea glucozei stocate; neoglicogeneza cortizolică; glicogenoliza hepatică prin adrenalină sau glucagon; acţiunea bulbului: prin "piqure diabetique" al planşeului celui de al 4-lea ventricul; acţiunea hipofizei care se exercită prin hormonul diabetogen; antagonişti ai insulinei de tipul STH, sau cortizonului; insulinaza, deshidratarea şi în sfîrşit, absorbţia in-

STOCARE
CELULAR
MUSCULAR
Glicogen
Acizi grași
C_{12}
C_{10}
C_8
C_6
C_4
CO_2+H_2O +Energie
$TPNH_2$
Acetyl-CoA
Glicogen
GLUCOZA-6 FOSFAT
Trioz-fosfați
Acid piruvic
Ciclul lui Krebs
UTILIZARE
Glucoză 6-fosfat
Energie
CO_2+H_2O
APORT GLUCIDIC
EXOGEN
ENDOGEN (hepatică)
GLUCOZA
GLICOGEN
Glucoză-glucoză
amilo-1-6-glucozidază
fosforilază
fosfoglucomutază
GLUCOZA
GLUCOZA
GLUCOZA
GLUCOZA
GLUCOZA 1-FOSFAT
GLUCOZA 6-FOSFAT
fosfatază
GLICOGENOLIZA
GLICOGENOGENEZA
NEOGLICOGENEZA
Acid lactic
Acizi aminați glucoformatori
Lipide(?)
FICAT

FIG 20 BALANTA GLUCOSTATICA

testinală după o masă bogată în glucide.

Fluctuațiile fiziologice ale glicemiei rezultă totdeauna din echilibrul dintre efectele factorilor hipo și a factorilor hiperglicemianți, în care hrana, exercițiul, excreția renală joacă un rol bine determinat.

MECANISMELE REGLATOARE GLICOSTATICE HORMONALE

Reglarea glicemiei pare să posede importante similitudini caracteristice unui sistem "aservit" cibernetic. Existența unui mare numar de factori hiperglicemianți alături de cei hipoglicemianți prezentați mai sus reflectă într-o mare măsură complexitatea acestui sistem reglator. Perturbarea oricărer din acești factori sau funcții pot conduce atît la o menținere cît și la o reglare defectuoasă a glicemiei (fig. 21).

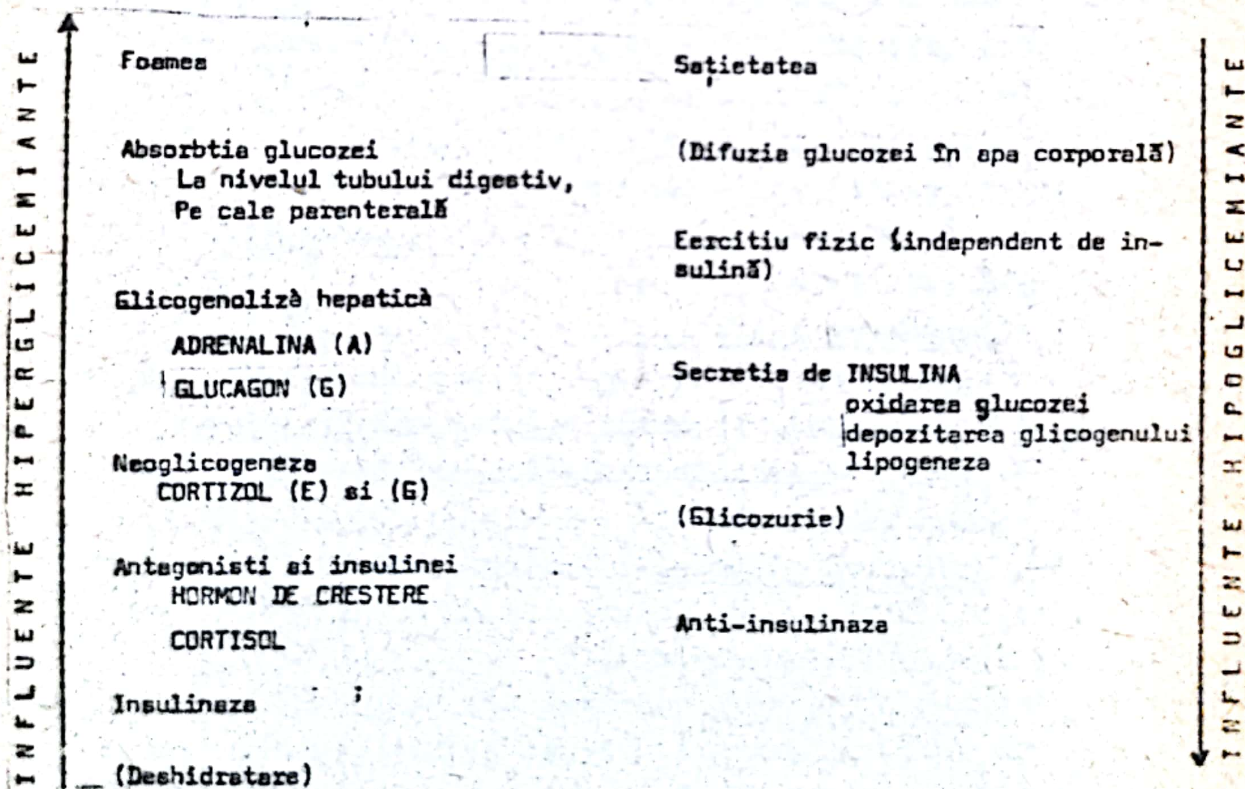


FIG 21 – INFLUENTE HIPER SI HIPOGLICEMIANTE (din TEPPERMAN, 1975)

La realizarea unui "glicostat" normal colaborează în primul rînd unele componente endocrine, cărora li se alătură o serie de factori fizico-chimici și nervoși centrali.

Dintre factorii fizico-chimici amintim acţiunea reglatoare a însuşi nivelului de glucoză şi a echilibrului osmotic al acesteia între diversele compartimente ale mediului intern, cît şi intervenţia rinichiului prin capacitatea sa de resorbţie tubulară a glucozei, care permite crearea unui sistem eficace de"autoreglare" (vezi mediul intern şi aparatul renal). In plus, componentele nervos-centrale bulbare şi hipotalamice par să intervină în ansamblul celorlalte componente reglatoare prin mecanisme complexe, incomplet elucidate (vezi glandele endocrine şi sistemul nervos).

In cazul componentelor reglatoare endocrine, ajustarea rapidă şi precisă a glicemiei se realizează prin participarea a două sisteme cu acţiune permanent antagonică: 1) sistemul hipoglicemiant insulino-dependent şi 2) sistemul hiperglicemiant, dependent de un complex plurihormonal rezultat al secreţiilor, hipofizei, suprarenalei, tiroidei şi celulelor alfa a pancreasului endocrin .

1. Sistemul hipoglicemiant. Acţiunea hipoglicemiantă insulino-dependentă rezultă din două mecanisme, unul privind diminuarea aportului glucozei spre sînge şi altul legat de sustragerea din sînge a acesteia :

a) Diminuarea aportului de glucoză spre sînge se realizează pe de o parte prin acţiunea frenatoare a insulinei asupra neoglicogenezei protidice, diminuînd astfel stocul glicogenului şi pe de altă parte, prin inhibarea glicogenolizei în prezenţa insulinei, fenomen încă discutat.

b) Sustragerea glucozei din sînge s-ar realiza atît prin mărirea captării celulare de glucoză cît şi a utilizării acesteia la nivelul structurilor celulare:

- Creşterea captării celulare a glucozei se exercită în particular asupra ţesutului muscular şi adipos, celula hepatică fiind oricum liber permeabilă la glucoză. In concepţia clasică intensificarea pătrunderii glucozei în celulă ar fi favorizată de prezenţa insulinei care prin activarea hexokinazei permite fosforilarea glucozei şi trecerea ei în celulă; Se discută actualmente şi acţiunea intramembranară a insulinei care ar permite regenerarea unuitransporter de glucoză,cît şi acţiunea asupra sistemului

adenil-ciclază-AMP ciclic;

- Creşterea utilizării celulare a glucozei - s-ar realiza pe de o parte prin accelerarea glicolizei şi pe de alta favorizîndu-se stocajul lipidic şi glicogenic. Aceasta din urmă s-ar realiza prin efectele lipogenetice insulinice, cu favorizarea electivă a căii pentozelor, şi intensificarea glicogenogenezei hepatice şi musculare prin activarea unei enzime - glicogen-sintetază..

Aceste acţiuni celulare ale insulinei s-ar realiza în cel puţin 4 modalităţi (Tepperman, 1976) : 1) prin creşterea concentraţiei glucozei disponibile pentru glicogeneză şi lipogeneză; 2) prin creşterea numărului de acizi aminaţi disponibili în interiorul celulei pentru sinteza proteică; 3) prin schimbarea mediului ionic al sistemelor enzimatice; 4) prin diminuarea concentraţiei AMP-ului ciclic în celulă (vezi mecanismele celulare ale hormonilor)(fig. 22).

2. Sistemul hiperglicemiant. Este dependent de un complex hormonal în care amintim participarea somatotropului hipofizar, a glucocorticoizilor corticosuprarenali, a adrenalinei medulosuprarenale, a glucagonului pancreatic şi a hormonilor tiroidieni.

- Somatotropul hipofizar (STH). Efectul hiperglicemiant al hormonului de creştere ar fi pus pe seama unei funcţii anti-insulină, realizată prin intermediul unui factor plasmatic activat pare-se de STH şi de creşterea A.G.L. (acizi graşi liberi). Oricare ar fi mecanismul, STH-ul s-ar opune pe de o parte transportului glucozei transmembranar şi pe de alta fosforilării sale prin inhibarea hexochinazei. Mecanismul său celular, deşi în mare necunoscut, s-ar exersa în principal asupra sintezei proteice la nivelul decodajului.

Aceste efecte sînt sugerate de observaţii experimentale şi clinice legate de asocierea acromegaliei cu diabetul, producerea unui diabet permanent prin administrarea prelungită de somatotrop purificat, asocierea hipopituitarismului cu tendinţa de hipoglicemie şi "corijarea"prin hipofizectomie a hiperglicemiei animalului pancreatectomizat.

- Glucocorticoizii. Ca prototip al acestora, cortizolul, prezintă o acţiune hiperglicemiantă complexă. Astfel el ar potenţa acţiunea factorului diabetogen antehipofizar, favorizînd în acelaşi

SISTEM HIPOGLICEMIANT

GLUCAGON

PANCREAS

ANTE-
HIPOFIZA

SUPRARENALE

TIROIDA

STH

Adrenalină

Cortizol

NEOGLICOGENEZA

GLICOGEN

Glicogenoliză

GLYCOGENOGENEZA

Glycémie

Glucoză

Acizi grasi

Glucoză 6 fosfat

TPNH

Ciclul KREBS

Acetyl CoA

Glycémie

(în cazul depășirii pragului renal = 1,80)

GLICOZURIE

HYPER

Compartiment interstițial

Utilizarea celulară a glucozei

GLICOGEN

GLYCEMIE

Echilibru osmotic

HYPO

REGLARE fizico-chimică

SISTEM HIPERGLICEMIANT: glucagon, tiroidă, suprarenale, hipofiză

FIG 22 REGLAREA GLICEMIEI

timp neoglicogeneza hepatică şi absorbţia intestinală a glucozei, inhibînd de asemenea fosforilarea acesteia, încorporarea şi utilizarea ei celulară. Cercetările actuale privind mecanismul celular al cortizolului furnizează unele explicaţii prin prisma acţiunii sale asupra sintezei proteice.

Hiperfuncţia corticosuprarenală (Cushing) acompaniată de diabet ca şi insuficienţa suprarenală (Addison) cu tendinţă la hipoglicemie, sugerează în plus implicaţia glucocorticoizilor în sistemul hiperglicemiant reglator.

Prin diminuarea transportului transmembranar al aminoacizilor cît şi a incorporării lor în proteinele celulare cu stimularea în acelaşi timp a catabolismului acestora se antrenează secundar o eliberare crescută de aminoacizi în sînge favorizînd în consecinţă gluconeogeneza hepatică şi o hiperglicemie prin lipsa utilizării glucozei.

Anumite organe prioritare ca ţesutul nervos, sînt insensibile la efectul cortizolului asupra diminuării incorporării glucozei, ceea ce în caz de stress îi permite o alimentare normală pe seama altor organe. In plus, administrarea glucocorticosteroizilor antrenează creşterea activităţii numeroaselor enzime hepatice implicate în metabolismul glucidelor şi aminoacizilor, legate de procesele de neoglucogeneză, glicogenogeneză şi transaminare.

Sinteza crescută a două enzime, tirozinaminotransferază (TAT) şi triptofanoxigenaza, după administrarea de cortizol par să joace un rol important în modificările metabolismului glucidoproteic implicat în mecanismul glucostatic de reglare.

- <u>Adrenalina</u>. In condiţii normale, s-ar exclude intervenţia acesteia. Eliberată în cantităţi mari în diverse tipuri de stress, adrenalina este responsabilă de hiperglicemia declanşată. In aceste condiţii, adrenalina este hiperglicemiantă prin stimularea glicogenolizei, părînd să faciliteze în acelaşi timp regenerarea unei fosforilaze active.

Se poate face o idee asupra complexităţii mecanismelor de control puse în joc pentru reglarea glicemiei trecînd în revistă numeroasele componente ale efectului hiperglicemic a adrenalinei. Aceasta măreşte glicemia:

- participînd la stimularea glicogenolizei hepatice (efect minor) şi a muşchiului scheletic, cu creşterea prin aceasta a lactacidemiei furnizînd astfel ficatului un substrat pentru neoglicogeneză pe care o stimulează; - favorizînd lipoliza ţesutului adipos de unde şi rezistenţa la insulină (generală) cu inhibarea secreţiei de insulină (celule beta); ceea ce facilită în plus lipoliza (ţesut adipos) şi glicogenoliza (ficat, muşchi) şi în sfîrşit stimulînd secreţia de glucagon (celule alfa) ceea ce intensifică glicogenoliza şi neoglucogeneza (ficat).

Aceste evenimente intricate au ca efect brut de a furniza creierului un perfuzat bogat în glucoză cu diminuarea în acelaşi timp a utilizării ei periferice.

Implicarea sistemului adenil-ciclază-AMP-ciclic -proteinkinază cît şi a alfa şi beta receptorilor în acţiunile sale a fost sugerată prin diverse observaţii experimentale.
Astfel inhibarea secreţiei insulinei de către catecolamine s-ar produce prin intermediul receptorilor alfa adrenergici şi ar fi asociată diminuării AMP-ului ciclic din celulele beta pancreatice.

In acelaşi timp acţiunea de creştere a fosforilazei hepatice şi a gluconeogenezei s-ar realiza prin mărirea concentraţiei AMP-ului ciclic în urma acţiunii catecolaminelor asupra beta-receptorilor.

- Centrii adrenalino-secretori- Evidenţierea unor asemenea centrii la nivelul bulbului şi a regiunii"tuber cinereum" hipotalamice a fost legată de semnalarea unei glicozurii experimentale obţinută fie prin înţeparea ventriculului IV (Claude Bernanrd) fie prin lezarea unor zone hipotalamice (Ashner, Camus şi Roussy) care ar fi însoţite de o hiperdescărcare adrenalinică periferică. (fig. 23).

Conexiunile strînse între hipotalamus şi hipofiză complică şi mai mult problema dacă ţinem cont de efectele inhibitorii asupra secreţiei de insulină ale "somatostatinei" factor hipotalamic de inhibiţie a somatotropului (Alberti şi colab) la care se alătură efectele insulino-secretoare ale excitării vagului,blocate de atropină.

- Glucagonul. Stimulată de scăderea nivelului glucozei, secreţia de glucagon antrenează o glicogenoliză hepatică, un hipercatabolism proteic care favorizează neoglicogeneza şi o creştere

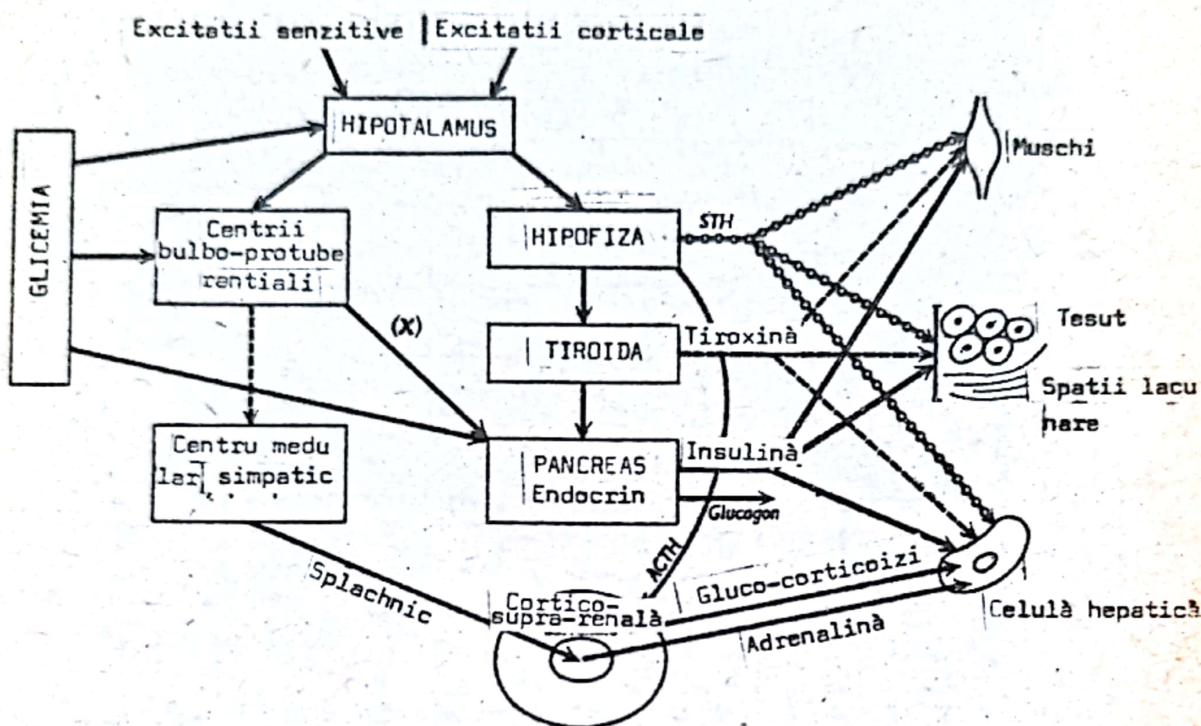


FIG 23 SISTEME REGLATOARE GLICOSTATICE (după Stolkovski, 1969)

a lipolizei. Acţiunea asupra glicogenolizei se face prin reactivarea fosforilazei hepatice prin mecanismul de creştere a concentraţiei AMP-ului ciclic în hepatocit, activînd adenil-ciclaza. In acelaşi timp, el stimulează secreţia de insulină din celulele beta-pancreatice, crescînd de asemenea concentraţia AMP-ului ciclic astfel încît prin intermediul variaţiilor glicemiei secreţia de insulină şi glucagon se echilibrează şi se adaptează conform condiţiilor fiziologice de moment ale organismului (fig. 24).

- <u>Hormonii tiroidieni.</u> Cu toată absenţa modificărilor importante ale glicemiei în cursul afecţiunilor tiroidiene, aceştia intervin în toate etapele metabolismului glucidic asociat cu alţi hormoni şi în particular cu catecolaminele şi insulina. Ei par să mărească absorbţia intestinală a glucozei, în doze mijlocii, potenţializînd glicogenoliza şi acţiunea hiperglicemiantă a adrenalinei; hormonul tiroidian favorizează de asemeni efectul insulinei asupra sintezei glicogenului şi utilizării periferice a glucozei, acţiunea celulară părînd a fi legată de modificarea sistemului adenilciclazic.

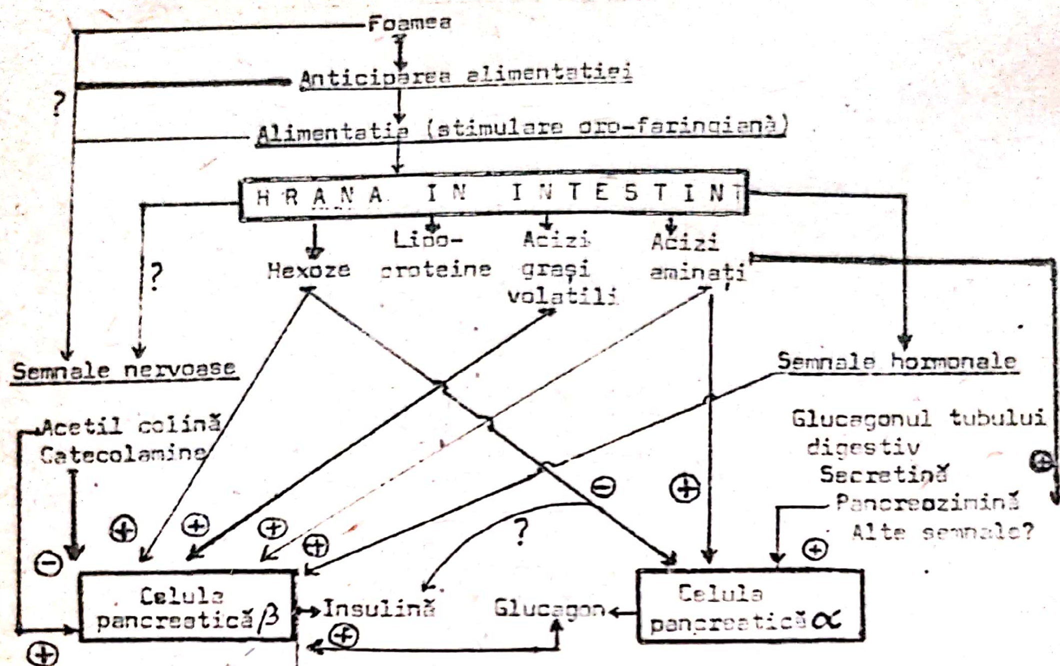


Fig. 24 – CONTROLUL NEURO-HUMORAL AL SECRETIEI DE INSULINA SI GLUCAGON
(din Tepperman, 1976)

Punerea în joc a celor două sisteme în cadrul mecanismului complex de reglare hormonală a glicostatului mediului intern se asigură continuu prin variațiile glicemiei însăși, care antrenează din partea componentelor reglatoare amintite răspunsuri adecuate nevoilor fiziologice de fiecare moment ale întregului organism .

ECHILIBRUL HIDROMINERAL

Apa corporală se repartizează în diferite compartimente, între care sînt schimburi neîncetate. Dintre acestea amintim: compartimentul extracelular (2o %), care cuprinde apa plasmatică circulantă (5 %) și apa interstițială (15 %) reprezentată de limfă, apa intercelulară și alte lichide ca : cel sinovial, cefalorahidian, umoarea apoasă etc;

-Compartimentul hidric celular (5o %) este reprezentat de apa liberă și apa legată de structurile celulare, fiind bogat în proteine, (5o mEq/l) fosfați (9o mEq/l) și potasiu (1oo-15o mEq/l), în timp ce în compartimentul extracelular predomină sodiul(142 mEq/l. și clorul (1o4 mEq/l) (vezi mediul intern fasc.I). (fig. 25)

Bilanțul hidric, cu menținerea unor repartiții normale în compartimentele amintite este determinat de aportul de apă

exogen (25oo ml/24 h) şi endogen (35o g/24 h) şi de eliminările ei prin diverse emonctorii ca: 1)tubul digestiv prin intermediul materiilor fecale (1oo ml/24 h), 2) pulmoni şi piele prin respiraţie şi perspiraţie cutanată (6oo ml/zi), 3) rinichi prin eliminare urinară (1ooo-15oo ml/zi.)

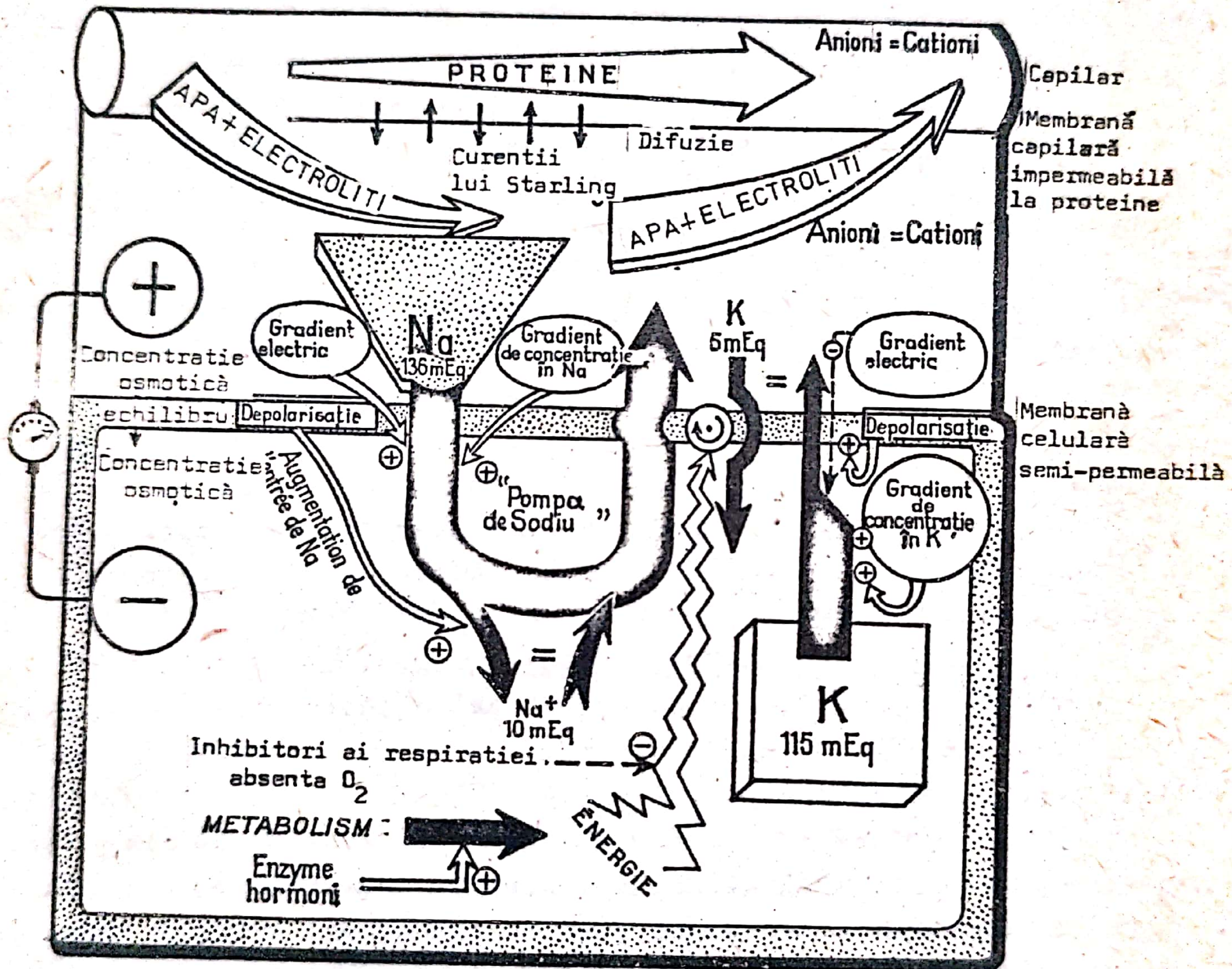


FIG 25 ECHILIBRU HIDROELECTROLITIC

In stare normală, balanţa hidrică este asigurată prin:

a) reajustarea aportului de apă fie prin senzaţia de sete declanşată de uscăciunea bucofaringiană sau deshidratare intracelulară, fie prin senzaţia de saţietate, provocată printr-un mecanism osmotic.

Prin centrii dipsogeni hipotalamici, din vecinătatea osmoreceptorilor lui Verney, şi la creşterea presiunii osmotice

asociată unui aport scăzut de apă sau cu deshidratare celulară are loc o creştere a secreţiei de ADH, cu apariţia simultană a setei. Aceasta este oprită de îndată ce aportul hidric este satisfăcut (sau excesul salin înlăturat). Inhibarea secreţiei salivare şi uscăcinea bucală, care ar determina senzaţia de sete poate rezulta fie dintr-o hipovolemie, fie datorită secreţiei de ADH, încît ea nu este decît un factor de declanşare şi nu de control. Se discută actualmente, din ce în ce mai mult, şi de efectul dipsogen al angiotensinei ca unul din principalii polipeptizi vasopresori.

- b) Modificarea diurezei în special şi în mică măsură a pierderilor survenite prin emonctoriile pulmonare, cutanate şi digestive (fig. 26).

Eliminarea urinară a apei şi odată cu ea a numeroşi electroliţi reprezintă un mijloc eficient de reglare a echilibrului hidroelectrolitic, supus în principal influenţelor hormonale. Dintre acestea, cele mai active par a fi legate de hormonul antidiuretic (ADH) elaborat de nucleii supraoptic şi paraventricular al hipotalamusului şi depozitaţi în hipofiza posterioară, cît şi de efectele indirecte ale aldosteronului asupra reabsorbţiei de sodiu, însoţită de cea a apei la nivelul tubilor distali (vezi aparatul excretor renal, fascicula II) (fig. 27).

- Hormonul antidiuretic (ADH). In general, secreţia sa este provocată prin stimuli produşi de privaţiunea de apă sau pierderi de lichide. Hiperosmolaritatea ar declanşa secreţia la depăşirea pragului osmotic plasmatic de 287,3 mOsm/kg prin intermediul aşa-zişilor "osmoreceptori hipotalamici", în timp ce hemoragiile acute ar provoca această stimulare chiar în prezenţa unei uşoare hipotonii, sugerînd intervenţia unor voloreceptori atriali inervaţi de pneumogastric sau a unor "voloreceptori" localizaţi în pereţii vaselor gîtului, (carotidele primitive) şi a venelor pulmonare, interesaţi şi în secreţia de aldosteron. De asemenea, secreţia de ADH poate fi stimulată şi în cazul diferitelor stressuri (traumatism, durere, anxietate, emoţie), infecţii acute, ortostatism, scăderea volumului sanguin intratoracic, respiraţie în presiune pozitivă, administrarea unor droguri (morfină, nicotină, acetilcolină, lobelină, barbiturice, anestezice generale). Din contra, frigul ca şi ingestia excesivă de apă, inhibă secreţia de ADH, iar

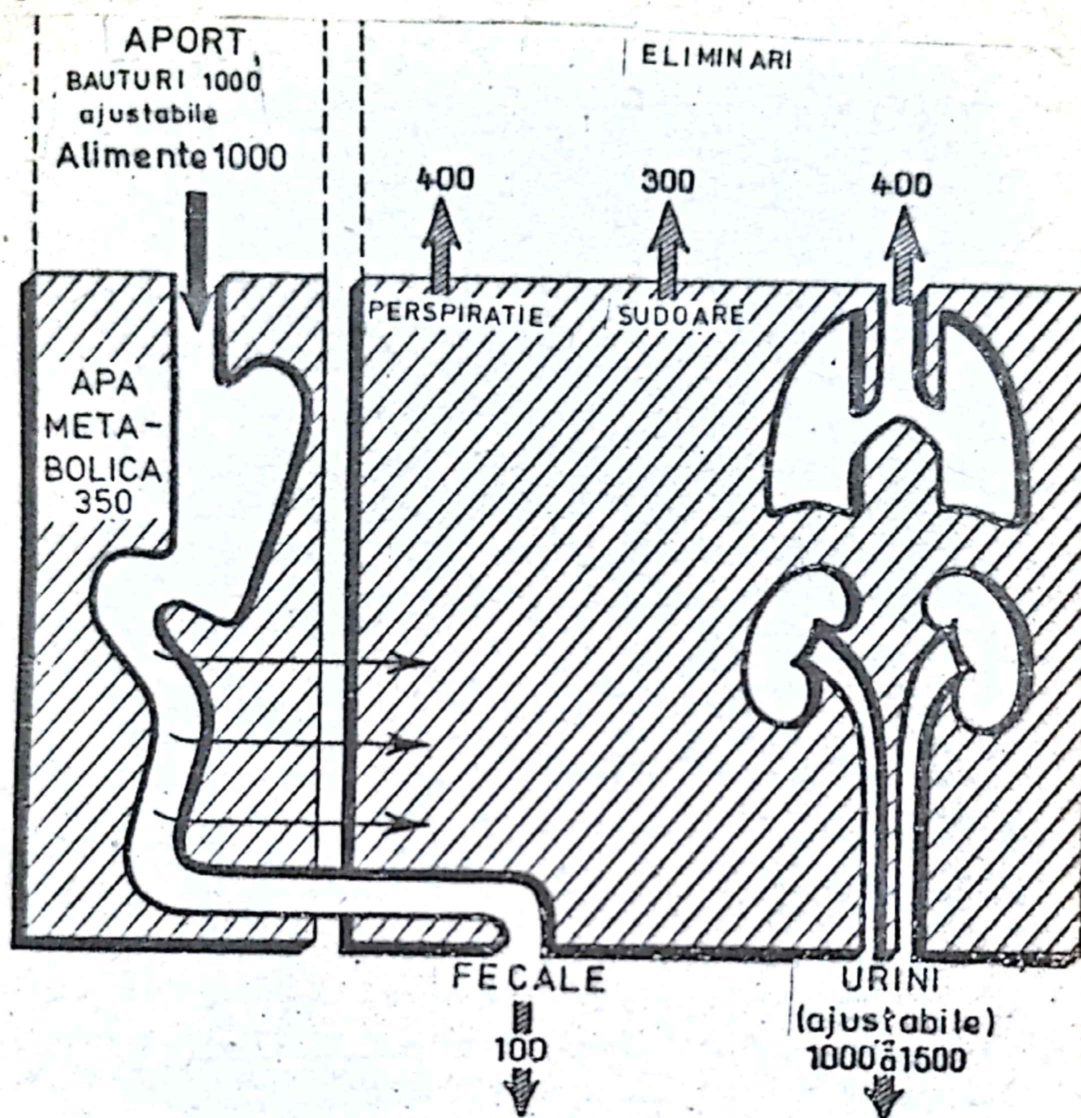


FIG 26 BALANTA HIDRICA

alcoolul etilic interferează eliberarea ADH-ului, ca răspuns la un stimul osmotic, ca şi inhalaţiile de CO_2, clinostatismul şi creşterea volumului sanguin intratoracic.

Acţiunea principală a ADH-ului se manifestă prin accelerarea absorbţiei apei, facultativ, plecînd de la ansa lui Henle, tubul contort distal şi chiar tubii colectori (vezi neurosecreţiile hipotalamice).

Mecanismul celular de acţiune a ADH-ului ar avea la bază o modificare a stării fizice a membranei celulare, permiţînd tre-

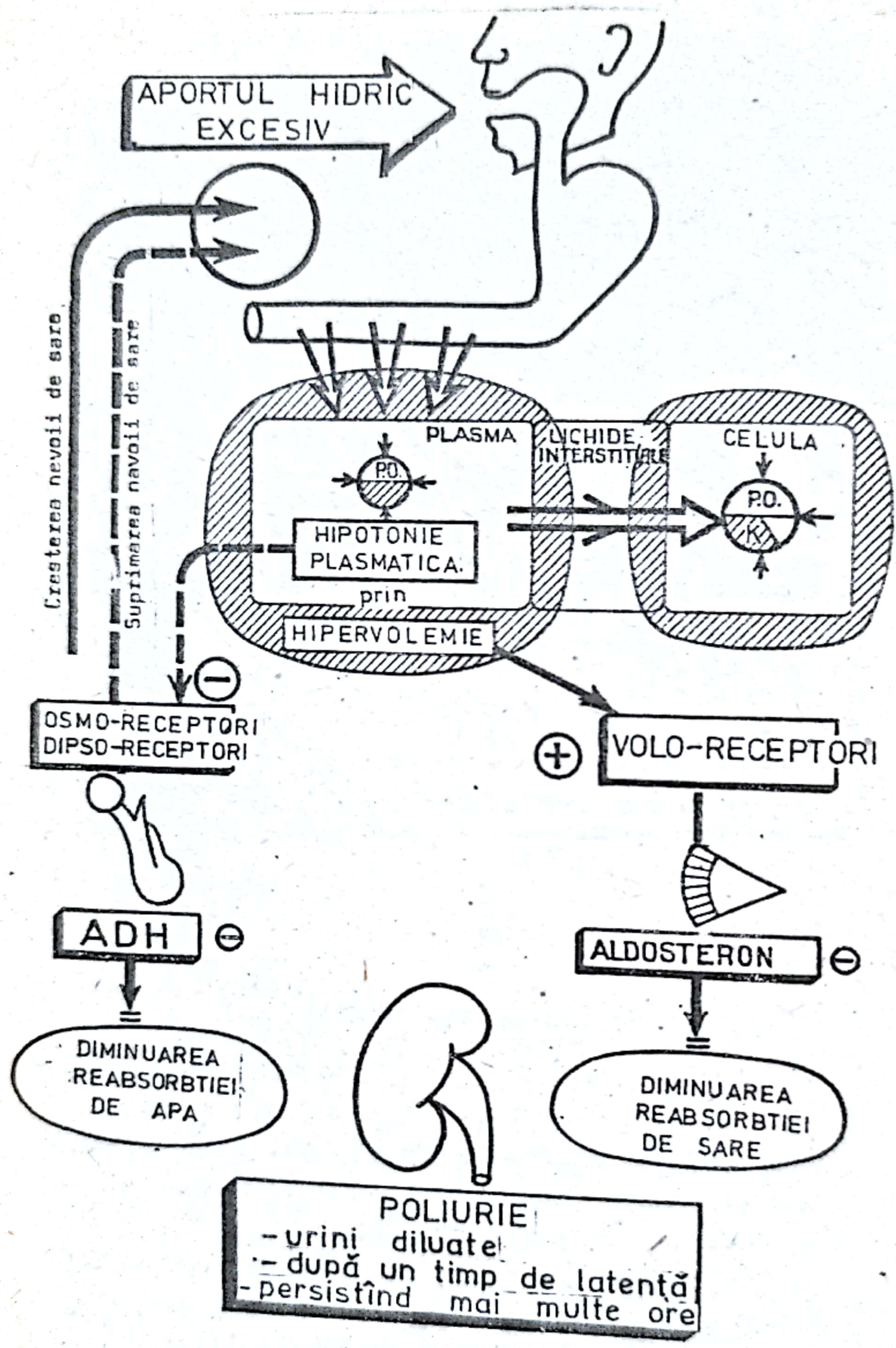


FIG 27 REGLAREA EXCESULUI HIDRIC

cerea accelerată a moleculelor de apă, printr-o acţiune "permisivă". Prin studii pe vezica de crab se sugerează intervenţia unei protein-kinaze induse de ADH, care ar provoca fosforilarea unui constituient al membranei, cu schimbarea structurală a acesteia şi creşterea permeabilităţii la apă. Reproducerea efectelor ADH-ului prin inhibitori ai fosfodiesterazei şi în prezenţa AMP-ului ciclic sugerează o mediere prin intermediul acestuia din urmă a efectelor "permisive" ale ADH-ului (fig. 28).

Inactivarea ADH-ului ar avea loc la nivelul ţesuturilor, în plasmă şi în special în ficat (50 %), de către polipeptidaze sugerînd intervenţia indirectă a acestuia la reglarea nivelului hormonal şi în consecinţă a compartimentelor hidroelectrolitice.

- <u>Aldosteronul</u>. Secretat de celulele glomerulare ale corticosuprarenalei, aldosteronul este lansat de către acestea în vederea participării la reglarea compartimentelor hidroelectrolitice prin factori multipli care ar acţiona în ansamblul şi adecuat circumstanţelor fiziologice. Alături de variaţiile circadiene cu maxime în cursul dimineţii, secreţia de aldosteron este influenţată de schimbările posturale, de hemoragiile acute, regimurile sărace în sodiu şi bogate în potasiu, ca şi de căldură, care prin sudaţie provoacă pierderi crescute de săruri. Efectul direct al potasiului asupra creşterii aldosteronului ar constitui o apărare esenţială a organismului, contra creşterilor bruşte în aportul de potasiu, scăderile sodiului avînd un rol de mai mică importanţă.

Se atribuie un rol important eficienţei pompei cardiace şi volumului sanguin, orice scădere a acestuia declanşînd apariţia de stimuli în atrium şi în sinusul carotidian, care pe cale vegetală pot ajunge la hipotalamus. Acesta ar participa la producerea persupusei "glomerulotrofine " epifizare (GTH), cît şi a secreţiei de ACTH. Prin acţiunea sa "permisivă", ACTH-ul ar asigura sensibilitatea celulelor glomerulare secretoare de aldosteron la acţiunea altor stimulatori, iar GTH-ul ar facilita producţia de mineralo-corticoizi şi aldosteron (fig. 29).

Numeroşi cercetători pun în discuţie actualmente intervenţia sistemului renină-angiotensină în reglarea renală a secreţiei de aldosteron. In acest sens, diminuarea volumului sanguin ar stimula eliberarea reninei juxtaglomerulare, care acţionînd asupra angiotensinogenului (alfa 2-globulină hepatică) plasmatic, se transformă în

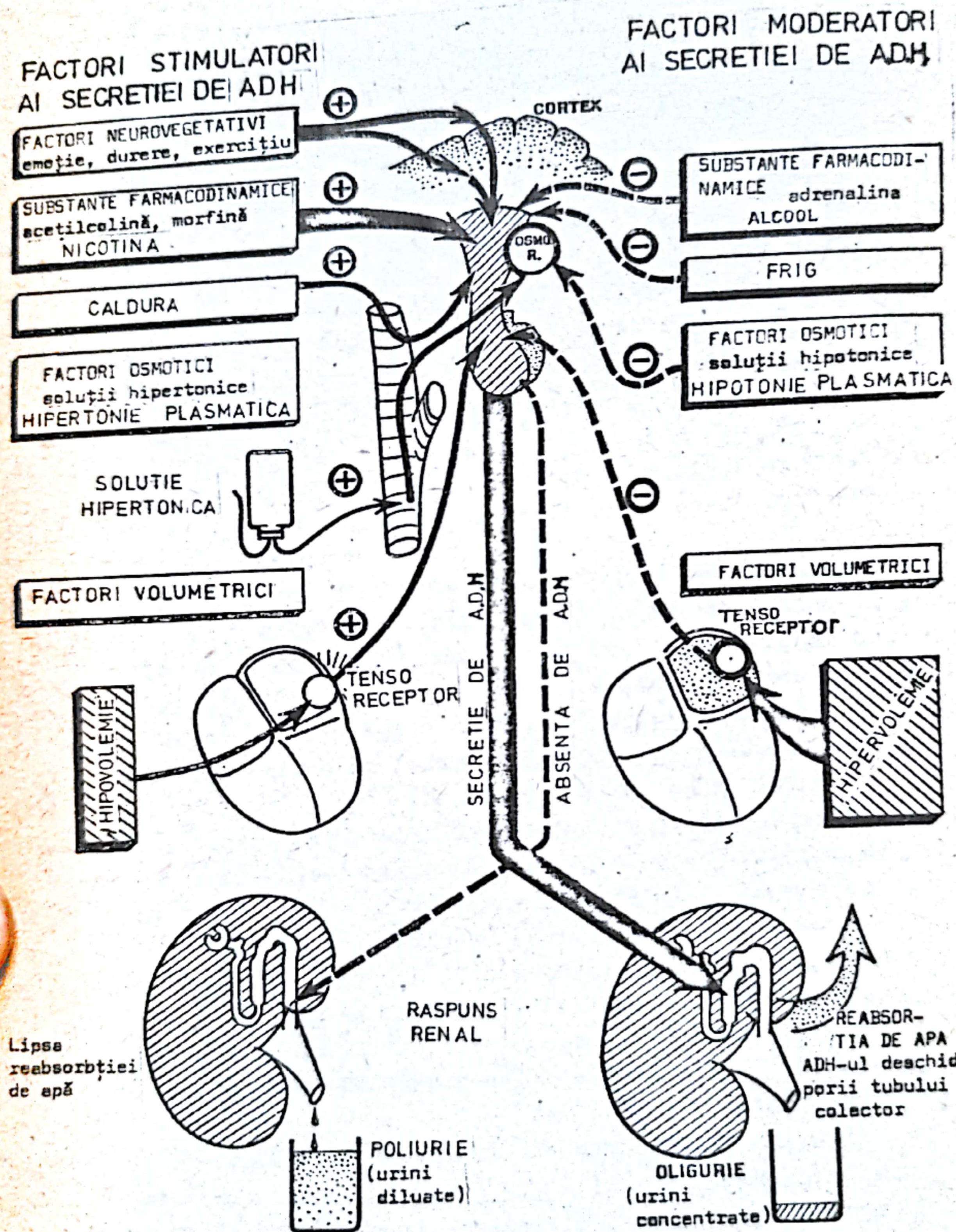


FIG 28 REGLAREA SECRETIEI DE ADH

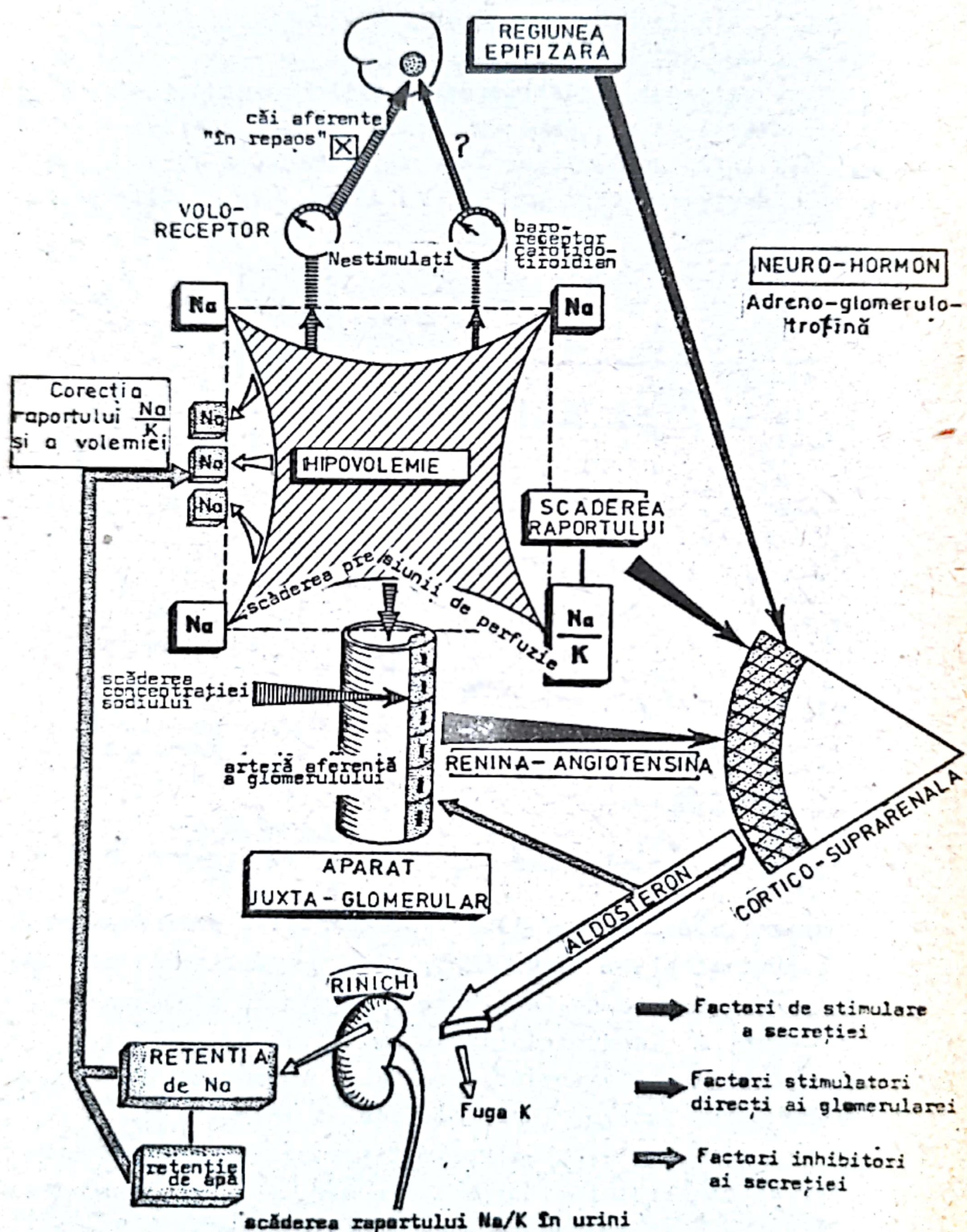


FIG 29 REGLAREA SECRETIEI DE ALDOSTERON

angiotensină I; în prezența unei enzime de conversie plasmatică aceasta trece în angiotensină II cu efecte vasoconstrictoare şi stimulatoare a secreţiei de aldosteron.

Odată eliberat, aldosteronul creşte reabsorbţia de Na şi apă în tubul distal renal, care corectînd volemia scăzută suprimă stimularea celulelor juxtaglomerulare iniţiatoare a circuitului reglator de aldosteron (fig. 30). De altfel, variaţiile circa-

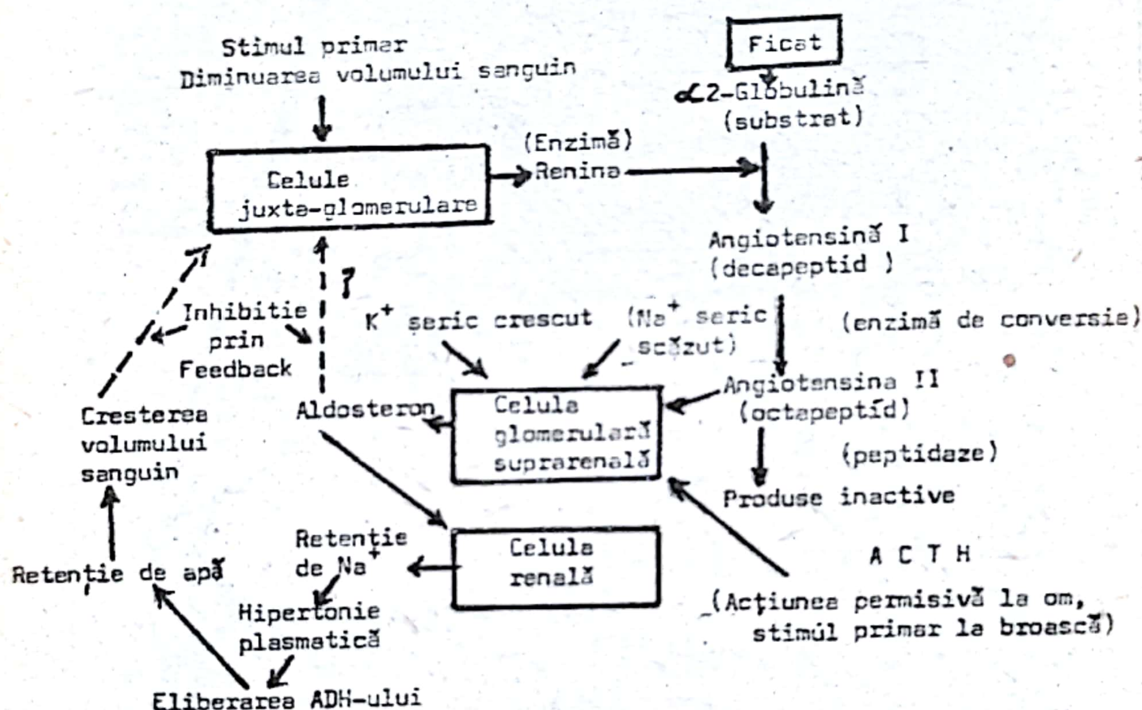


FIG. 30 - SCHEMA REGLARII RENALE A ALDOSTERONULUI (din Tepperman, 1976).

diene posturale, conform unor date experimentale, modificau atît activitatea reninei plasmatice (ARP), cît şi a excreţiei aldosteronice. Mai mult, există argumente care sugerează o acţiune directă de "feed-back" a aldosteronului însuşi şi chiar a sodiului asupra celulelor juxtaglomerulare implicate în mecanismul reglator.(Hartroft,1966, Laragh, 1972, Haulică şi colab.,1974).

Alte cercetări prin măsurători paralele a aldosteronului, reninei şi angiotensinei plasmatice par să demonstreze posibilitatea creşterii independente a concentraţiei plasmatice a aldosteronului, fără stimularea sistemului renină-angiotensină (Teppermann,1976).

Acţiunea aldosteronului asupra echilibrului hidroelectro-

litic s-ar localiza în principal la nivelul rinichiului, reglînd reabsorbţia sodiului în schimbul cu hidrogenul la nivelul ansei lui Henle şi cu potasiul sau hidrogenul la nivelul tubilor distali, proporţiile ionilor schimbaţi depinzînd de disponibilitatea lor la nivelul celulei tubulare (fig. 31). Amoniuria este de ase-

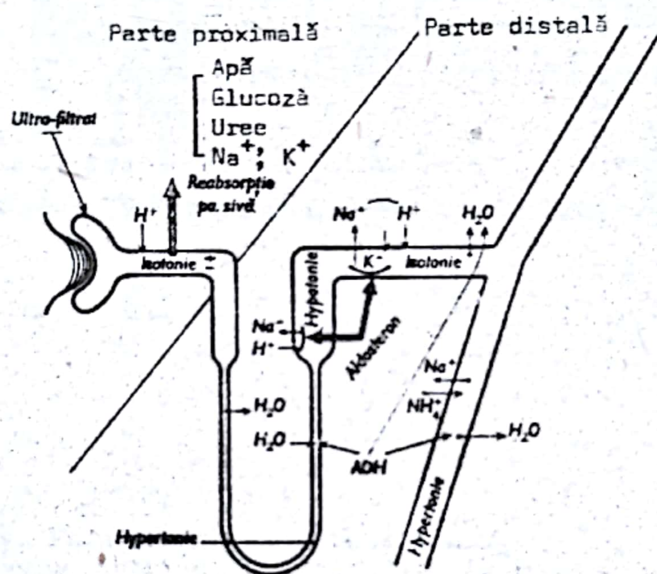


FIG. 31 ACTIUNEA RENALA a A.D.H.-ului SI ALDOSTERONULUI

meni crescută prin scăderea potasiului intracelular. Aldosteronul poate modifica de asemeni, ca şi ceilalţi hormoni mineralo-corticoizi, excreţiile de electroliţi în salivă, suc gastric, intestinal şi sudoare.

Mecanismul intim de acţiune la nivelul celular privind stimularea transportului de sodiu este încă discutat; cercetările pe vezica şi pielea de amfibian, analoage tubilor distali contorţi par să demonstreze o mediaţie prin sinteze de intermediari implicaţi în pompele active de sodiu. Se sugerează că aldosteronul ar

stimula sinteza unei "permeaze", necesară trecerii sodiului la polul mucos, trecerea sa seroasă fiind dependentă de sistemul ATP-azic activat de sodiu, K^{+} şi Mg^{++}.(fig. 32)

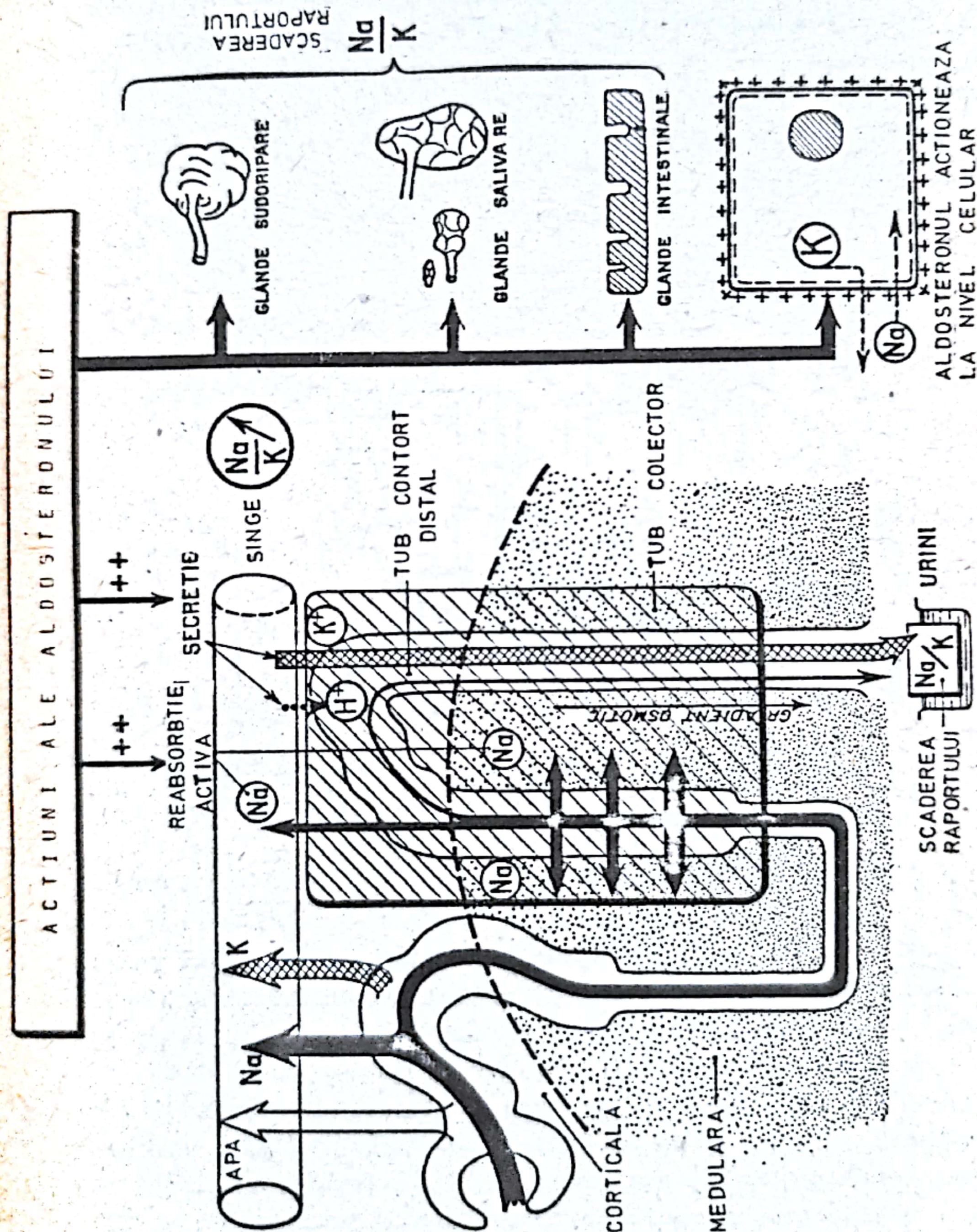


FIG 32 ACTIUNILE ALDOSTERONULUI

Aldosteronul ar putea activa această pompă prin sinteza moleculei de ATP-ază sau prin activarea ei în prezenţa unei proteine indusă de aldosteron (AIP), dat fiind creşterea sintezei de ARN în nucleii celulelor unde se exercită acţiunea sa hormonală, actinomicina D sau puromicina suprimîndu-i efectul.

In ce priveşte reglarea volemiei compartimentul plasmatic este privilegiat : el este într-o oarecare măsură "compartimentul test "al organismului, deoarece osmo şi volo-receptorii sînt direct sensibili la variaţiile de osmolaritate plasmatică şi la volemie şi în plus aparatul juxta-glomerular renal şi zona glomerulară suprarenală este deopotrivă controlată prin factorii plasmatici.

In acest sens ADH şi aldosteronul concură pe primul loc la reglarea acestui compartiment a cărui homestazie este o necesitate vitală (fig. 33).

Alte influenţe hormonale reprezentate de hormonii glucocorticoizi, somatotrop, tiroidian, medulosuprarenalieni, sexuali, cît şi a insulinei s-ar exercita în diferite circumstanţe, atît direct asupra retenţiei hidroelectrolitice cuplate sau indirect prin intermediul zonelor "ţintă".

Glucocorticoizii - stimulează reabsorbţia de sodiu, favorizînd în acelaşi timp filtrarea glomerulară şi inhibarea reabsorbţiei de apă, ceea ce ar explica efectul diuretic al cortizonului şi hidrocortizonului. Secreţia lor este sub dependenţa ACTH-ului şi CRF-ului, care ar colabora astfel la reglarea hidroelectrolitică a mediului intern.

Hormonii medulo-suprarenali - adrenalina şi noradrenalina, au un efect variabil asupra excreţiei renale a apei şi sodiului prin mecanisme indirecte. Astfel, mici cantităţi de adrenalină cresc filtratul glomerular prin vasoconstricţia arteriolei eferente şi prin modificările tensiunii sistemice, stimulînd în acelaşi timp secreţia de ACTH şi în consecinţă de hormoni corticoizi.

Hormonul somatotrop - (STH) ar reţine sodiul, potasiul şi apa, retenţia hidrosalină fiind observată experimental la acromegali şi după administrare de STH, aceasta avînd probabil o mediere aldosteronică.

Hormonul tiroidian - în condiţii normale nu pare a avea vreo influenţă, excesul prin accelerarea catabolismului proteic

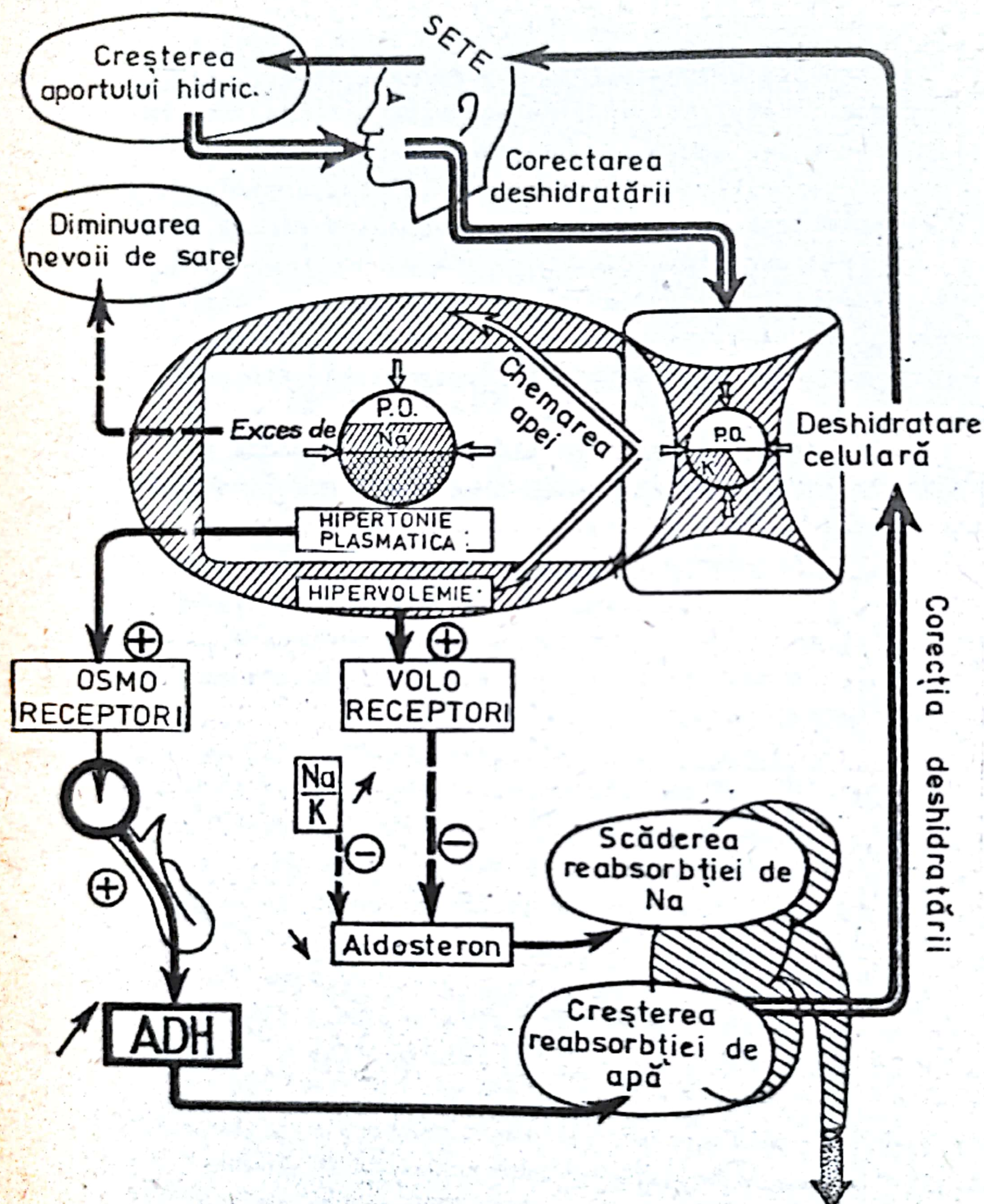


FIG. 33 REGLAREA EXCESULUI SALIN

determinînd o pierdere de apă, calciu, fosfor şi potasiu. Mixedematoşii supuşi tratamentului substitutiv prezintă o diureză importantă, cu excreţie de sodiu şi clor.

Insulina, favorizînd încărcarea celulelor cu K, accentuează pierderile de Na, în timp ce glucagonul ar creşte în ansamblu eliminările urinare de Na^{+}, Cl^{-}, K^{+} şi şi fosfat (PO_4).

Hormonii genitali. Fiziologia reproducţiei are răsunet asupra echilibrului hidromineral al întregului organism, în special în timpul ciclului genital, gestaţiei şi lactaţiei. Creşterea greutăţii, însoţită de o retenţie de apă şi sodiu în cursul fazei luteale de exemplu, contrastează cu ceea ce se petrece în cursul fazei foliculinice a ciclului (vezi glandele sexuale). Sobolanii prezintă un mare apetit pentru NaCl în timpul sarcinii, în timp ce corticosuprarenalele se hipertrofiază la numeroase specii de animale (şoarece, iepure, oaie). Hormonii oestrogeni ar avea un efect de retenţie hidrosodică, iar progesteronul, un efect natriuretic, contrar testosteronului care ar reţine sodiul şi în cantităţi mari potasiul, efect asociat probabil prin acţiunea sa anabolizantă proteică.

Există desigur relaţii precise între sexualitate şi echilibru hidromineral, dar datele existente la ora actuală sînt încă fragmentare şi nu permit o schemă coerentă. Aceasta este valabil ca şi pentru intervenţiile nervos-centrale, asupra cărora numeroşi cercetători pun problema existenţei unei glomerulo-corticotrofine specifice de origine nervoasă. Astfel, observarea în clinica umană a unei hipernatremii după leziunea hipotalamică şi a unei diureze saline după diverse leziuni a sistemului nervos central rămîn încă fără explicaţie, ca şi apariţia unei diureze apoase în migrene, tahicardii paroxistice, dureri colicative sau oligurie provocată de somn şi inducerea unei diureze abundente sau a unei oligurii pe cale reflex condiţionată.

In geneza acestor modificări ar putea fi incriminate unele influenţe nervoase cu efectele directe asupra circulaţiei renale şi glandelor endocrine sau prin intermediul funcţiei hipotalamo-hipofizare. Punerea în joc în acelaşi timp a reglării aldosteronului s-ar putea face în acest caz probabil într-o manieră indirectă, printr-o modificare a debitelor sanguine de-a lungul diverselor paturi vasculare, aşa încît sistemul renină-angiotensină

să poată induce o secreție sau retenție de renină într-un mod cu totul neadecvat (Tepperman, 1976).

In ce privește epifiza, ar interveni în schimburile de Na și K, dar prin intermediul secreției de aldosteron. Aceasta pare a fi implicată în reglarea secreției de aldosteron printr-un mecanism încă neclarificat, mai ales că natura epifizară a glomerulocorticotrofinei lui Farrell (1958) este pusă încă sub semnul întrebării (fig. 34).

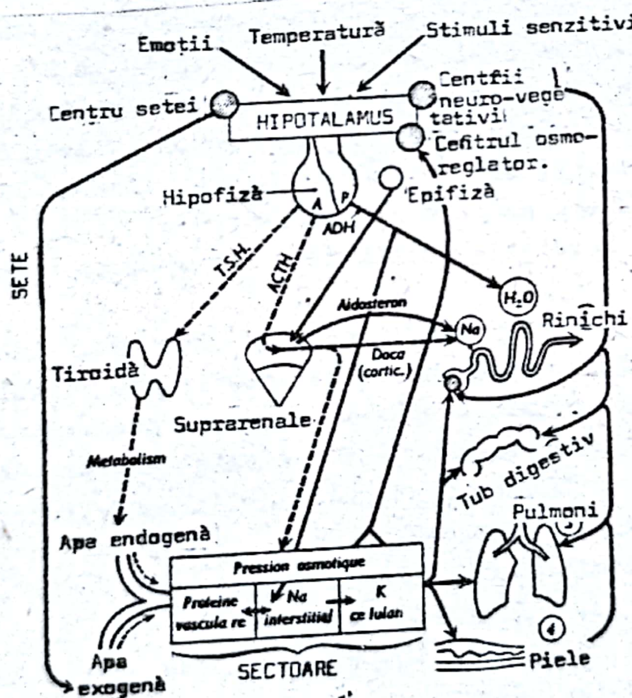


FIG 34 MECANISME GENERALE DE REGLARE A FLUXURILOR HIDROELECTROLITICE (după Stolkovski, 195?)

HOMEOSTAZIA CALCICA

Reprezentînd aproximativ 1 % din greutatea corpului, calciul total este repartizat în proporţii diferite în 4 compartimente şi anume : calciu plasmatic (100 mg/l); calciu osos (1 kg), calciu interstiţial (75 mg/l); calciu intracelular (nivel variabil şi foarte scăzut. (fig. 35).

CALCISTATUL SANGUIN

Calciul care circulă în sînge se găseşte numai în plasmă procedeele de ultrafiltrare sau dializă permiţînd separarea lui în fracţiuni :

a) Calciul nedifuzabil (35 mg/l), legat de proteinele serice (3/4 albumine şi 1/4 globuline). Acesta nu poate traversa prin capilarele renale sau plexurile coroide.

b) Calciul difuzibil (65 mg/l) se găseşte sub formă ionizată, cu un rol considerabil în coagularea sanguină, excitabilitatea neuromusculară şi ritmicitatea cardiacă. O mică fracţiune (5 %), neionizată, existînd sub formă de complecşi, de citrat, fosfaţi şi de diverşi acizi organici.

La mamifer, adult şi normal, serul sanguin conţine 0,09-0,12 g/l de Ca sau 5 mEq/l, cu mici variaţii anuale şi o scădere progresivă cu vîrsta. Constanţa calcemiei se explică prin schimburile şi echilibrul care se păstrează între sînge pe de o parte, sistemul osos şi ţesuturi pe de alta, direct dependente de aportul calcic (exogen şi endogen) cît şi de eliminările calcice (fecale, urinare, sudorale, lactice) (fig. 36).

a) Aportul calcic. Nevoia de calciu de 0,1 g/24 h este asigurată din sursele alimentare, prin ingerarea a 1000 mg/zi, din care sînt absorbite intestinal 700 mg/zi; în afara aportului exogen provenit prin absorbţia intestinală, un rol important îl joacă calciul sanguin de natură endogenă, 300 mg/zi provenit din compartimentul osos, în care aproximativ 5000 mg Ca scheletic sînt "schimbabile" cu lichidul extracelular.

b) Eliminările de calciu au loc prin materii fecale (800/900 mg din care 600 mg/zi sînt excretate pasiv de tubul digestiv), prin urini (100-250 mg/zi), prin sudoare (50-150 mg/zi,

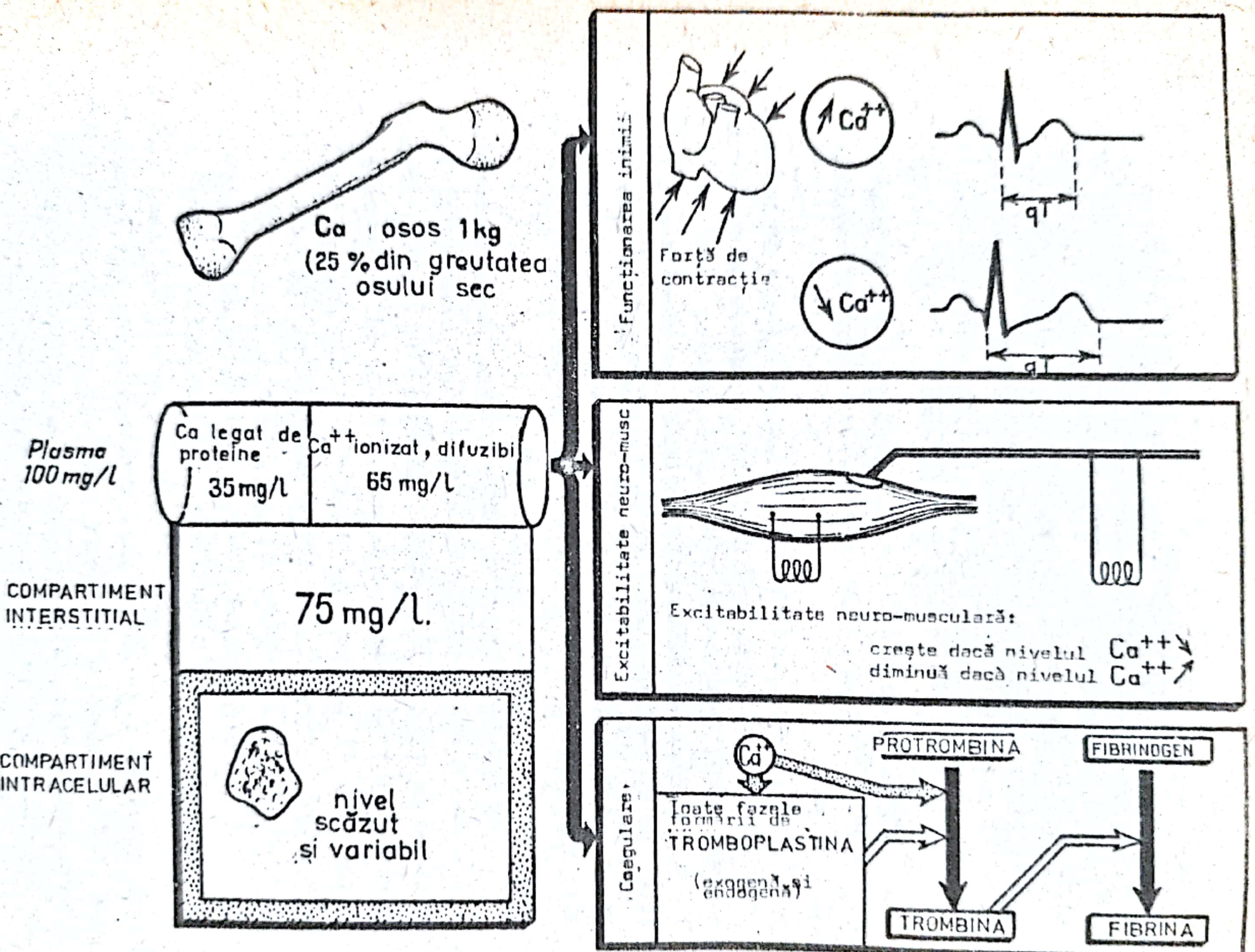


FIG 35 COMPARTIMENTELE CALCIULUI

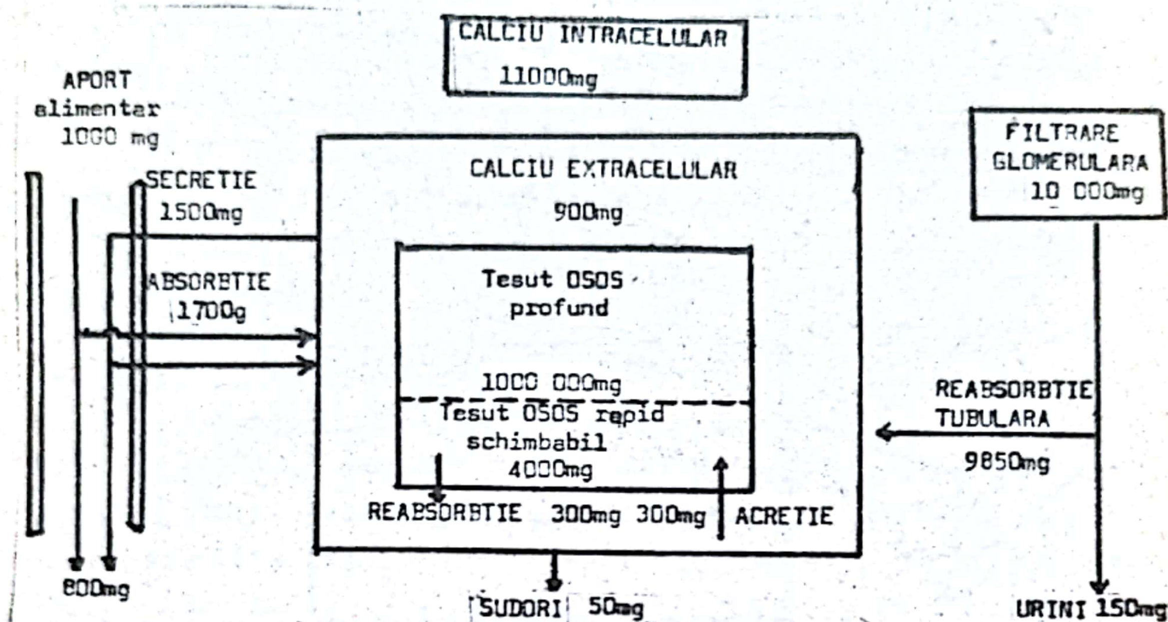


FIG 36 - MODEL TEORETIC AL HOMEOSTAZIEI CALCICE (din Vallery-Radot, 1973)

putînd chiar ajunge la 300-400 mg/zi) şi prin lapte (3000 mg/zi).

MECANISME REGLATOARE A HOMEOSTAZIEI CALCICE

Constanţa calciului plasmatic este direct dependentă de schimburile calcice care se realizează permanent între sînge şi sistemul osos captarea şi cedarea continuă a calciului osos, avînd loc funcţia de necesităţile fiziologice. Evitarea unor consecinţe în sensul deficitului sau excesului de mineralizare a structurilor osoase este posibilă prin intervenţia echilibrului permanent între absorbţia intestinală a Ca şi pierderile fecale, urinare şi sudorale.

Intr-adevăr mecanismele care controlează aceste pierderi sînt susceptibile de adaptare în sensul creşterii absorbţiei intestinale a Ca şi scăderii eliminării fecale a Ca de origine endogenă (secreţiile prin sucurile digestive şi celulele intestinale), cît şi a celei renale în cazul unei carenţe calcice şi invers în cazul

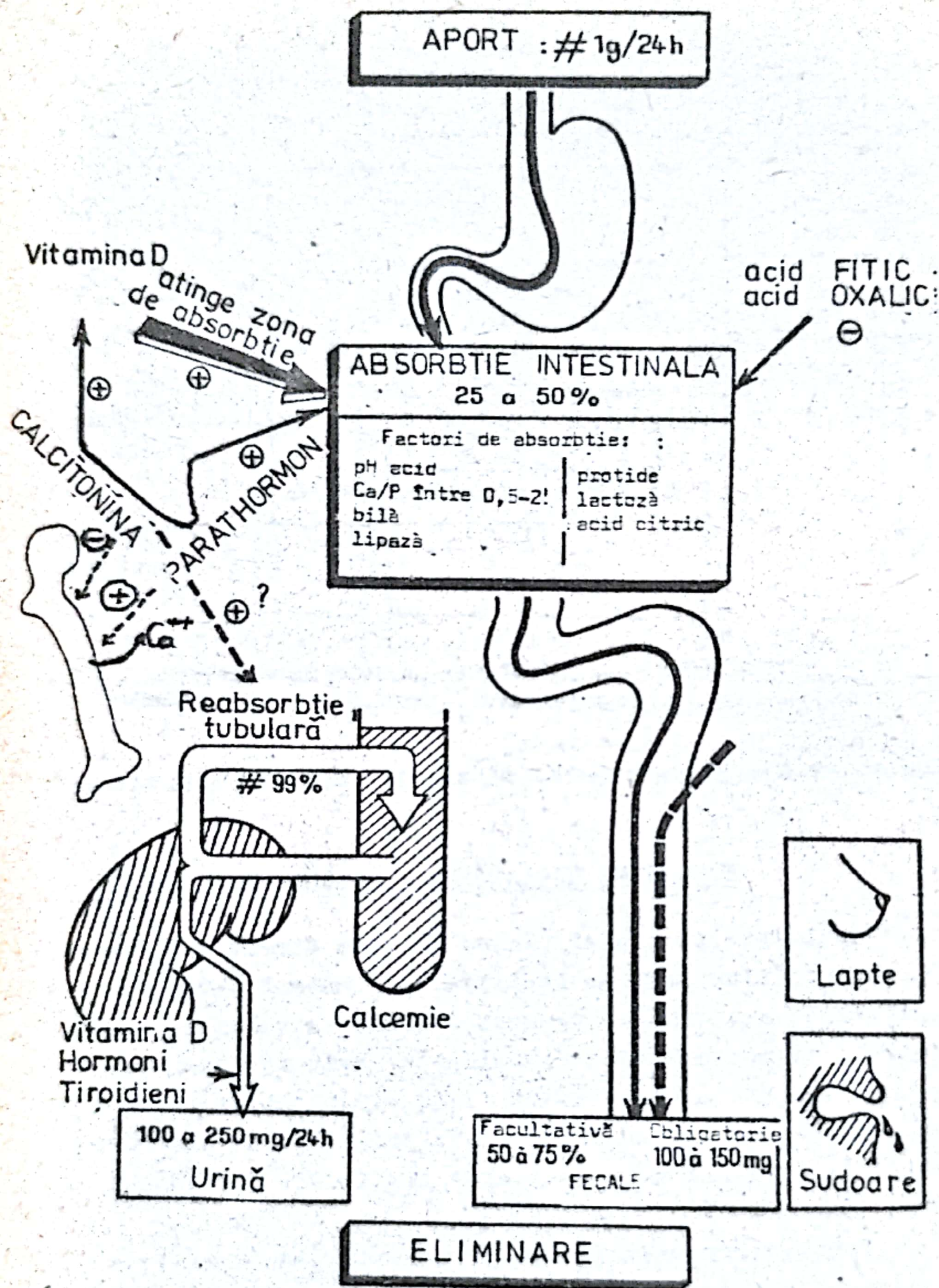


FIG 37 BALANTA CALCICA

excesului(fig. 37)

Această putere de adaptare este limitată de: 1)mărimea „Ca schimbabil" conținut în organism (Poop calcic); 2)echilibrul între fosforul și calciul sanguin (raportul fosfo-calcic); 3)capacitatea reglatoare a factorilor hipo sau hipercalcemianți.

1.Cunoscut și sub denumirea de "fond comun calcic" sau "pool calcic", Ca schimbabil are o valoare la adult de aproximativ 65oo mg, fiind constituit din Ca plasmatic difuzibil, Ca lichidelor interstițiale, o fracție a Ca țesuturilor moi și o fracție a Ca din os. Reînnoirea Ca"în pool" , cunoscută sub numele de "turnover calcic" este normal în jurul a 11oo mg/zi la adult. Această reînnoire este exprimată prin egalitatea intrărilor în "pool" ($A+O^-$) și ieșirilor din acesta ($O+U+F+S$), în care A=Ca ingerat absorbit prin intestin (3oo mg/zi), O^- = Ca eliberat de os prin resorbție osoasă fiziologică (8oo mg/zi); O^+ = fixarea Ca osoasă (8oo mg/zi; U = Ca urinar (15o mg/zi); F= Ca fecal al secrețiilor digestive (15o mg/zi); S = Ca sudoral (5o mg/zi) (fig. 38)

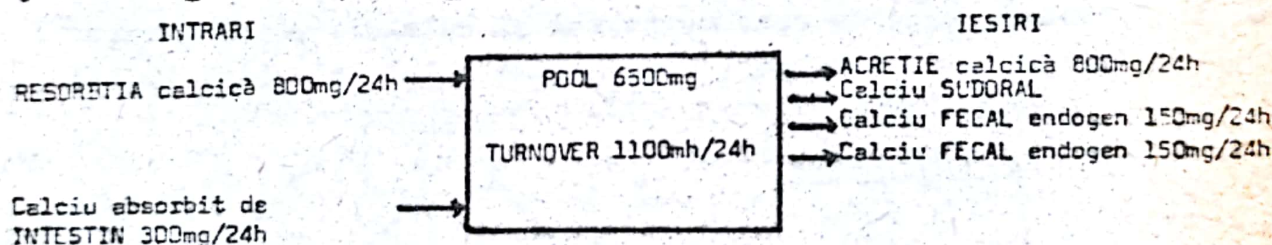


FIG 38 "TURNOVERUL" CALCIULUI IN ORGANISM (din P. Vallery-Radot si colab.,1975)

In mod normal, la adult bilanțul calcic este echilibrat, calciul eliminat (fecal + urinar) fiind egal cu Ca ingerat (alimentar) adică : CaF+CaU = CaI. La copil, al cărui schelet este în curs de creștere și la femeia însărcinată a cărei fetus își calcifică scheletul în cursul ultimilor luni de sarcină, bilanțul calcic este pozitiv.

Printre factorii variației calcemiei observate în patologie, intervin mai ales : 1) cantitatea de Ca absorbit prin intestin; 2) diferența între resorbția calcică și fixarea calcică; 3) eliminarea urinară a Ca.

2. Atît existența unui raport fosfocalcic din alimentație între o,5-2(un exces fosfat precipitînd calciul) cît și a unei fosforemii în limite normale (27-45 mg/l la adult și 45-6o mg/l la copil) atrag după sine păstrarea unui nivel calcic normal, ori ce scădere a fosfatului seric declanșînd creșterea fluxului de calciu

spre mediul intern prin activarea resorbţiei osoase.

In numeroase circumstanţe de altfel concentraţia calciului variază invers proporţional cu cea a fosforului, produsul (Ca^{2+}) (HPO_4^{2-}) rămînînd constant.

3. Factorii reglatori. Dintre aceştia, parathormonul sintetizat în paratiroidă şi cholecalciferolul (vitamina D_3), sintetizat în piele intervin pentru creşterea calcemiei şi a Ca extracelular şi intracitoplasmic cu diminuarea în intramitocondrial, în timp ce calcitonina (secretată predominant de celule C tiroidiene) are o acţiune inversă, hipocalcemiantă.

Primele două accentuează resorbţia osoasă, iar al treilea o încetineşte sau o blochează. Parathormonul deprimă bilanţul calcic, iar celelalte două substanţe îl ameliorează. Controlul coordonat al homeostaziei calcice analog sistemelor„aservite" se realizează tocmai prin colaborarea suplă şi continuă a celor două sisteme hormonale conectate prin "circuitul calcic" (fig.39).

Cînd nivelul calciului circulant scade, secreţia hormonală a glandei parotide este stimulată şi celulele producătoare de calcitonină sînt inhibate, evidenţiind rolul calcemiei însăşi

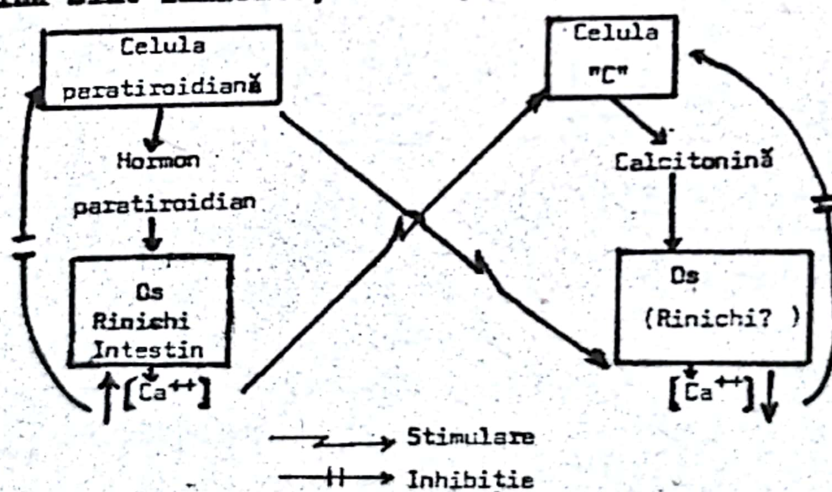


FIG 39 - CONTROLUL HORMONAL AL HOMEOSTAZIEI CALCICE (din Tepperman, 1976)

în declanşarea şi colaborarea adecuată a sistemelor hiper şi hipocalcemiante în vederea păstrării "calcistatului" sanguin. Cînd Ca^{++} se ridică deasupra nivelului de echilibru, secreţia de calcitonină este stimulată şi cea a paratiroidei este inhibată. Hormonul paratiroidian măreşte nivelul Ca^{++} circulant acţionînd

asupra osului, intestinului şi rinichiului (vezi paratiroida).

Calcitonina produce scăderea Ca în sînge, acţionînd în special asupra osului, oprindu-i catabolismul (vezi tiroida). Astfel, Ca^{++} însuşi, care este elementul reglat, funcţionează ca propriul său semnal pozitiv (calcitonina) şi negativ (PTH). Informaţia care acţionează în retur asupra glandelor de control este corecţia perturbaţiei Ca controlat.

Astfel, cînd un nivel prea ridicat de Ca revine la normal, atunci dispare stimularea celulelor secretoare de calcitonină, în acelaşi timp cu inhibarea celulelor paratiroidiene.

In acest caz dacă o hipocalcemie este corijată, efectele inverse se produc imediat asupra celulelor secretoare.

Pentru conturarea ansamblului reglator calcistatic, se impune prezentarea cîtorva date cu totul sumare privind mecanismele intime ale efectelor hiper sau hipocalcemiante la nivelul „ţintelor" tisulare, legate de parathormon, colecalciferol (D_3) prin derivatul său fiziologic activ 1-25 dehidro-D_3 şi calcitonină.

Parathormonul. Efectul hipercalcemiant al acestuia este în principal obţinut printr-o accelerare a resorbţiei osteoclastice şi periosteocitare a sărurilor minerale din os, crescînd deopotrivă citogeneza, activitatea şi durata osteoclastelor şi diminuarea activităţii osteoblastelor. In acelaşi timp eliberarea Ca osos ar fi favorizată de PTH prin stimularea formării de citrat şi lactat, stimularea fagocitozei osteoclastice, eliberarea enzimelor lizozomale osteoclastice şi periosteocitare şi a celor care atacă matricea preosoasă (colagenaza) odată cu inhibarea sintezei de proteine şi a ARN-ului în osteoblaste cît şi a stimulării sintezei unor proteine transportoare de calciu în ţesutul osos.

Acţiunea osteorezorbantă a parathormonului este frînată prin avitaminoza D şi hipomagnezemie în timp ce acidoza, tiroxina, vitamina A şi heparina o stimulează.

Modul intim prin care se produc multiplele sale efecte nu este pe deplin cunoscut, dar se ştie cel puţin că activitatea parathormonului implică o intervenţie a AMP-ului ciclic şi a Ca^{++} ca dublii "mesageri secundari" şi a unei ATP-azei Ca-dependente insensibilă la ouabaină (fig. 40).

Cît priveşte acţiunea sa la nivel intestinal şi renal,

parathormonul stimulează deoprtrivă absorbţia calciului, la ambele nivele. Stimularea absorbţiei intestinale a calciului, este potenţată de prezenţa vitaminei D, aceasta fiind indispensabilă integrităţii sistemului de absorbţie a calciului.

Absorbţia intestinală a calciului este favorizată de un raport fosfocalcic cuprins între o,5-2 şi de prezenţa protidelor cu care formează complecşi absorbabili "calciu-fosfor-peptide", cît şi de prezenţa lactozei, a acidului citric şi de o bună absorbţie lipidică, în timp ce acidul oxalic, acidul fitic, absenţa bilei sau lipazei pancreatice o diminuează.

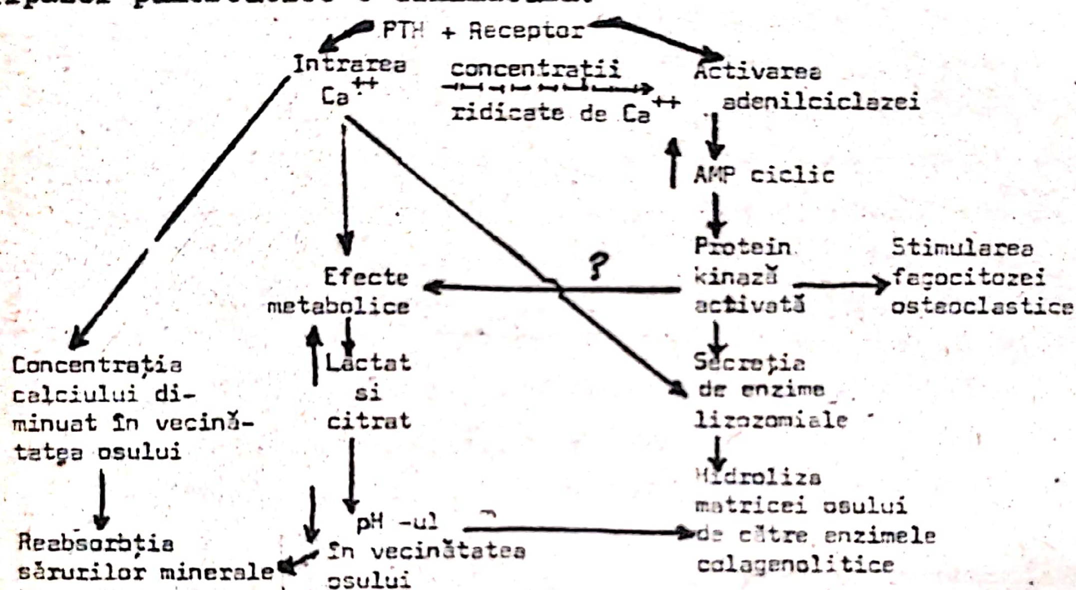


FIG 40 MECANISMUL IPOTETIC AL ACTIUNII PARATHORMONULUI (din Tepperman, 1976)

Hormonul paratiroidian creşte reabsorbţia Ca la nivel renal scăzînd în acelaşi timp reabsorbţia fosfatului filtrat prin intervenţia AMP-ciclic. Aceste două efecte pot fi considerate ca elemente a răspunsului întregului corp la pericolul scăderii calcemiei.

Astfel creşterea reabsorbţiei calciului prin tubi renali se face în aşa fel că hipercalciuria care o însoţeşte este mai mică în cazul hipercalcemiei de origine paratiroidiană în raport cu cea produsă de alte cauze.

Fosfaturia prin diminuarea PO_4 seric (hipofosfatemia) favorizează introducerea unei cantităţi mai mari de Ca în mediul intern scăzînd inhibarea resorbţiei realizate în mod obişnuit printr-un nivel de PO_4 normal (45 mg/l). De altfel, parathormonul acţionează mai bine la un nivel scăzut de fosfat, ceea ce reprezintă o altă modalitate de a explica tendinţa fosfatului de a inhiba

resorbţia osoasă, de unde importanţa raportului echilibrat între fosforul şi calciu sanguin. Aceasta cu atît mai mult, cu cît calciul reglează în acelaşi timp conversia metabolitului calciferolului, cunoscut sub numele de 25-hidroxicholecalciferol (25-OHD_3) în 1-25-di-OHD_3, dotat cu acţiuni puternic stimulatoare a absorbţiei intestinale a Ca şi mobilizării lui osoase. La un nivel ridicat al fosfatului, ca în insuficienţa renală, coborîrea calcemiei sub 9 mg % determină stimularea paratiroidelor, care la rîndul lor încearcă să coboare nivelul fosfatului şi să echilibreze calcemia.

In esenţă, excesul de parathormon antrenează o hipercalcemie de 130-150 mg/l, o hipofosforemie sub 10-20 mg/l, însoţite de o hipercalciurie şi o hiperfosfaturie.

<u>Colecalciferolul - Vit.D_3</u> . Acesta face parte alături de calciferol (vit.D_2) şi alţi derivaţi de ergosterol din complexul vitaminei D. Asocierea hipovitaminozei D unei hipocalcemii şi regulat unei hipofosforemii cît şi . rahitismului şi osteomalaciei indică acţiunea sa în constanta calcemiei, fiind bine cunoscute efectele sale asupra absorbţiei calciului intestinal şi a celei de fosfor, secundară primului, în paralel cu efectele sale stimulatoare asupra resorbţiei osoase.

Mecanismele prin care absorbţia intestinală calcică activă este facilitată în prezenţa vitaminei D sînt imperfect cunoscute, precizîndu-se doar necesitatea unei ATP-aze intestinale, Ca-dependente în regiunea duodenului şi partea superioară a jejunului, cît şi a sintezei unei proteine intestinale vitamin D - dependente care leagă calciul (CaBP calcium biding protein).

Este probabil că astfel de "proteine de transport" ar fi de asemenea sintetizate în prezenţa vitaminei D în os şi în rinichi, explicînd astfel acţiunea facilitatoare a acesteia asupra sistemelor de transport celulare a Ca la nivelul absorbţiei intestinale, a mobilizării Ca în osul profund prin acţiunea "permisivă" de favorizare a reabsorbţiei osoase parathormonice şi stimulării posibile a reabsorbţiei renale, în special a celei de fosfat. Creşterea în acelaşi timp şi a filtrării glomerulare a Ca^{+} are loc prin creşterea calcemiei ca urmare a creşterii reabsorbţiei sale intestinale.

Se pare că între Ca, parathormon şi vitamina D (ca an-

samblu de vit.D_1, D_2, colecalciferol-D_3(şi metaboliţii săi activi 25-OH-D_3 şi 1-25-OH-D_3) există o strînsă legătură şi intercondiţionare funcţională. Astfel, parathormonul ar produce creşterea calcemiei prin efectele sale asupra osului şi rinichiului şi în acelaşi timp prin absorbţia intestinală a calciului, stimulînd sinteza derivatului cel mai activ al vitaminei D, reprezentat de 1-25 dihidroxicolecalciferol,(1-25-di OHD_3) încît parathormonul este esenţial la acţiunea vitaminei D, care la rîndul său permite o deplină manifestare a efectelor parathormonului (Tepperman,1976).

Calcitonina - Denumită iniţial "tirocalcitonină", prin semnalarea ei la nivelul celulelor tiroidiene "C" (Perse,1966), numele actual a rămas "calcitonină" prin descoperirea celulelor secretoare "C" şi la nivelul paratiroidelor şi a timusului. Hipercalcemia stimulează secreţia sa aşa cum hipocalcemia o diminuă . Fapt interesant, gastrina stimulează eliberarea de calcitonină, iar ingestia unor cantităţi de calciu care nu provoacă creşterea perceptibilă a calcemiei, declanşează apariţia calcitoninei în ser. Aceasta ar putea fi considerată ca o secreţie preventivă a calcitoninei ce poate fi declanşată indirect de unul sau mai mulţi hormoni peptidici gastrointestinali. Aşa cum concentraţia scăzută a fosfatului extracelular potenţializează efectele parathormonului, fosfatul seric crescut măreşte răspunsul hipocalcemiant la calcitonină.

Calcitonina inhibă deopotrivă majoritatea acţiunilor parathormonului: eliberarea de Ca prin resorbţia osoasă, producerea de lactat, excreţia de hidroxiprolină. In acelaşi timp: 1) ea rămîne eficace şi în absenţa parathormonului; 2) actinomicina D nu-i împiedică acţiunea; 3) ea este activă şi în caz de carenţă în colecalciferol-D_3.

Inhibiţia resorbţiei matricei osoase ar fi secundară inhibării resorbţiei minerale osoase, de către calcitonină care suprimă accesul enzimelor colagenolitice la matrice. Cel puţin indirect, calcitonina nu intervine în producerea AMP-ului ciclic stimulată de PTH. Este posibilă o stimulare de către calcitonină a unei pompe de Ca din membrana celulară, avînd drept consecinţă diminuarea activităţii enzimelor intracelulare calciu-sensibile şi eventual stimularea adenil-ciclazei, inhibată de calciu; în paralel, ea ar interveni astfel în modificarea echilibrului ionic între

citoplasmă şi organitele intracelulare.

Calcitonina are de asemenea o acţiune hiperfosfaturiantă, care ar putea proveni în parte dintr-o reacţie de hiperfuncţie paratiroidiană secundară unei hipocalcemii, neexcluzînd în acelaşi timp acţiunea sa inhibitoare directă asupra reabsorbţiei tubulare de fosfor, dat fiind persistenţa sa la animalul paratiroidectomizat.

Este de remarcat că calcitonina antagonizează parathormonul în ce priveşte efectele lor fiziologice asupra calcemiei şi are o acţiune sinergică a efectelor PTH-ului asupra rinichiului. Este posibil ca aceasta ar avea un efect direct asupra rinichiului, favorizînd excreţia urinară de Ca^{++} şi Na^{+}.

In esenţă, calcitonina determină hipocalcemie şi hipofosfatemie, însoţită de creşterea calciuriei şi fosfaturiei, oprirea catabolismului osos reprezentînd acţiunea sa majoră, avînd o sinergie cu parathormonul pentru fosfor şi antagonică cu acesta asupra Ca^{++} (fig. 40 A)

Cît priveşte interrelaţiile celulare ale celor 3 hormoni reglatori ai homeostaziei calcice, acestea sînt complexe, zonele "ţintă" de acţiune variind pentru fiecare din ei. Tubul renal şi osteocitul sînt "ţinte" comune pentru toţi cei trei hormoni, în timp ce mucoasa intestinului subţire rămîne sensibilă în principal la 1-25-dihidroxicolecalciferol (metabolit al vitaminei D_3).
In colaborarea lor particulară în vederea reglării adecuate a homeostaziei calcice, nivelul calcemiei şi raportul acesteia cu fosfatemia par să joace un rol hotărîtor.

<u>Alte influenţe hormonale</u>. In afara "triumviratului" hormonal prezentat, calcemia şi fosfatemia pot fi influenţate în special de mecanisme indirecte, în prezenţa hormonilor sexuali (androgeni, oestrogeni), corticosuprarenali (glucocorticoizii), hipofizari, (ACTH, STH, GTH), pancreatici (insulina şi glucagonul) cît şi de hormonul tiroidian.

1. <u>Androgenii</u> - par să favorizeze osteogeneza şi retenţia fosforului şi calciului prin stimularea anabolismului proteic, în timp ce oestrogenii posedă un efect mai puternic asupra retenţiei Ca şi mai puţin a fosforului, dar fără modificarea calcemiei.

Ovariectomiile, insuficiențele ovariene și menopauza ar explica astfel osteoporozele ce le însoțesc. La păsări se observă înaintea ovulației o creștere a calcemiei, acțiunea oestrogenilor naturali asupra Ca necesitînd probabil concursul paratiroidelor, alături de cea a hormonilor tiroidieni și hipofizari. In ce privește intervenția hormonilor sexuali la mamifere, asupra calcemiei, la ora actuală se dispune doar de date dispersate și controversate.

2. Hormonii corticosuprarenali - și în special glucocorticoizii favorizează mobilizarea Ca, avînd un efect osteoporotic prin topirea matricei osoase; cortizonul în doză mare reduce reabsorbția tubulară de fosfat, scăzînd fosfatemia și prin aceasta sensibilizînd acțiunea parathormonului; sînt bine cunoscute de altfel fracturile spontane la om provocate prin administrarea prelungită de cortizon.

3. Hormonii hipofizari își exercită efectul prin intermediul secrețiilor stimulante. STH-ul favorizeaza o balanță pozitivă a Ca^{++} și PO_4^{---} prin accelerarea sintezei proteice la nivelul osului și asupra cartilajului.

4. Hormonii pancreatici și în special insulina ar produce scăderea fosfatemiei, indirect prin creșterea utilizării celulare a glucozei.

5. Hormonul tiroidian ar influența excreția digestivă și urinară a Ca, cu o creștere a fosfatemiei, balanța negativă a Ca din hipertiroidie s-ar explica astfel prin creșterea nevoilor de Ca în condițiile unui metabolism crescut,însoțit uneorichiar de alterări scheletice și hipercalcemie în urma resorbției osoase.

— 0 —

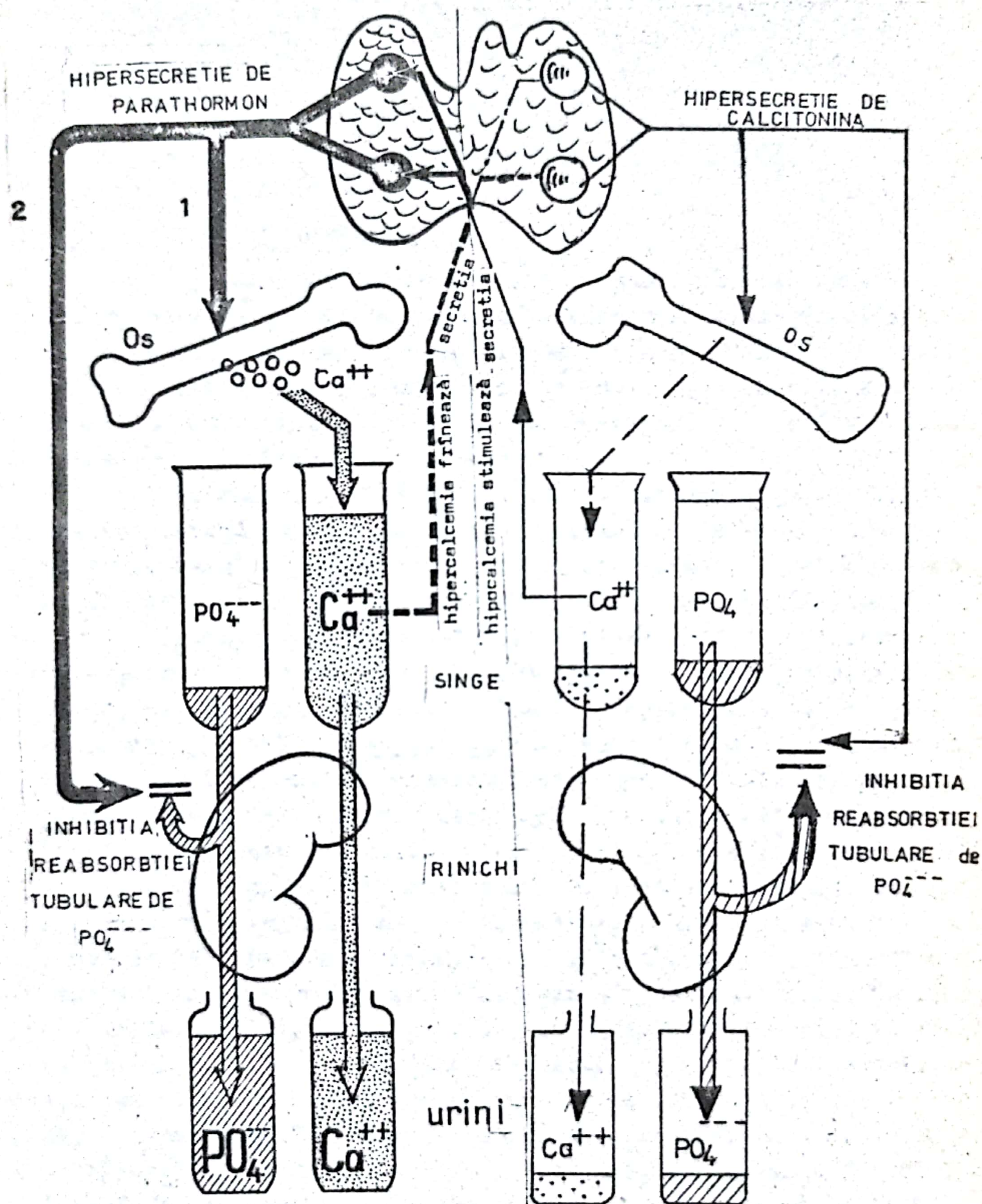


FIG 40-A REGLAREA CALCEMIEI

FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS

DATE INTRODUCTIVE

Sistemul nervos reprezintă ansamblul morfo-funcţional de centri nervoşi şi căi de conducere, care realizează funcţia de coordonare şi integrare într-un tot unitar a activităţii tuturor părţilor componente ale organismului (celule, ţesuturi, sisteme) precum şi funcţiile de relaţie ale organismului cu mediul ambiant la care acesta trebuie să se adapteze.

In cadrul sistemului nervos se pot distinge, pe criterii anatomo-funcţionale, o porţiune centrală, reprezentată de axul cerebro-spinal şi o porţiune periferică, reprezentată de sistemele ganglionare şi ansamblul terminaţiilor nervoase periferice.

Totalitatea sistemelor senzitivo-senzoriale afectate sensibilităţii exteroceptive, proprioceptive, vizuale, acustice etc., precum şi sistemele motorii destinate aparatului locomotor, alcătuiesc sistemul nervos somatic. In cadrul acestui sistem, scoarţa cerebrală reprezintă elementul coordonator dominant. Sistemul nervos vegetativ, destinat doar reglării activităţii organelor interne (muşchi netezi, muşchi cardiac, glande etc.) reprezintă o entitate distinctă. Dacă sistemul nervos somatic stabileşte legăturile dintre organism şi mediu, sistemul nervos vegetativ stabileşte legăturile dintre organele aceluiaşi organism. Centrii coordonatori ai sistemului nervos somatic sînt situaţi numai în interiorul nevraxului, în timp ce în cazul sistemului nervos vegetativ se găsesc în afara nevraxului, la nivel ganglionar. Centrii nervoşi somatici se distribuie uniform şi etajat de-a lungul întregului ax cerebrospinal, în timp ce nucleii vegetativi au o distribuţie neuniformă, aglomerîndu-se în unele sectoare. Această distribuţie diferă de la simpatic la parasimpatic (vezi capitolul respectiv).

FIZIOLOGIA NEURONULUI

I. DATE SUMARE DE HISTOFIZIOLOGIE NEURONALA

Faptul că sistemul nervos este alcătuit din entități celulare distincte, cu viață biologică independentă, cuplate într-un ansamblu funcțional unitar, a fost enunțat pentru prima oară în cadrul teoriei neuronului de Ramon y Cajal. Ulterior, Sherrington, emițînd conceptul de sinapsă a clarificat modalitatea de conectare plastică a neuronilor în ansambluri funcționale cu rol în captarea, prelucrarea și stocarea informațiilor din mediu precum și în emiterea deciziilor necesare adaptării organismului la acest mediu.

Ca unitate morfofuncțională și genetică elementară a sistemului nervos, neuronul prezintă o citoarhitectonică adaptată acestei funcții. Fără a mai relua unele date deja prezentate în capitolul de fiziologie celulară este necesar totuși să reamintim următoarele :

Neuronii sînt celule prevăzute cu prelungiri abundente, de lungimi variate - uneori foarte mari. Li se poate prin urmare distinge un corp (somă, pericarion) și o aureolă de prelungiri (axon, dendrite) (fig. 41).

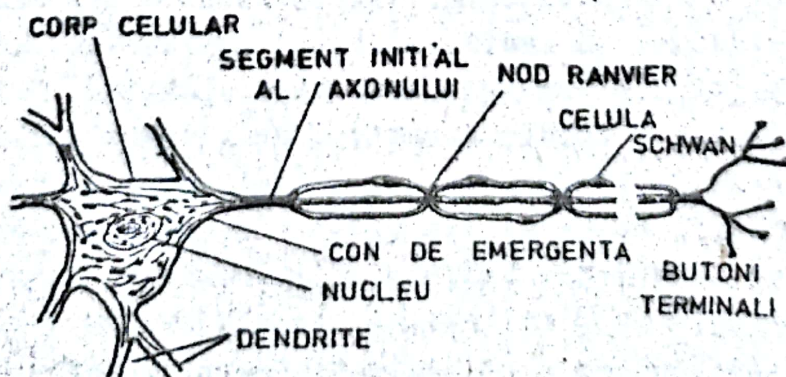


Fig. 41

Reprezentare schematică a unui neuron

A. STRUCTURA PERICARIONULUI. In corpul celulei neuronale se regăsesc majoritatea structurilor descrise anterior în capitolul de fiziologie celulară.

Membrana neuronală. Invelişul periferic al neuronului reprezintă o diferenţiere citoplasmatică destinată în acelaşi timp delimitării, dar şi comunicării cu mediul pericelular. Organizarea moleculară a membranei neuronului ca şi cea a altor membrane excitabile sau nu, a constituit obiectul a numeroase încercări de modelare. Unul dintre cele mai larg acceptate modele este cel al "mozaicului lichid" elaborat în ultimii ani de Singer şi Nicolson. Conform acestui concept membrana ar fi alcătuită dintr-o matrice fosfolipidică bimoleculară, cu grupările polare (hidrofile) orientate spre periferie şi cele apolare (hidrofobe) orientate spre centrul structurii. In această matrice sînt incluse molecule proteice care pot sau nu traversa totalitatea grosimii stratului lipidic. In acest mod, suprafaţa membranei prezintă o alternanţă de structuri proteice şi fosfolipidice ce-i conferă un aspect "mozaicat". Unele elemente ale acestui mozaic lichid se repetă cu regularitate, reprezentînd subunităţile de bază, din a căror asamblare se constituie membrana. Alte elemente, cu o dispunere variabilă, ar reprezenta specializări membranare, în vederea realizării unor funcţii specifice (fig.42). Acceptarea unui astfel de model prezintă certe avantaje. Modelele anterioare, rigide nu beneficiau de gradul de plasticitate al acestei structuri. Selectivitatea permeabilităţii membranare, condiţie primordială a supravieţuirii şi funcţionalităţii celulare, nu poate fi explicată în alte modele decît dacă se acceptă existenţa unor structuri complexe, rigide, cum ar fi porii, ce presupun orientări spaţiale complicate ale complexelor lipoproteice, realizate cu mari consumuri energetice. Acceptarea modelului Singer-Nicolson permite reconsiderarea fenomenelor de permeaţie membranară. Acestea pot fi privite ca translocaţii realizate prin modificări de conformaţie, cu consumuri energetice relativ reduse în condiţiile unei structuri aflate în continuă mişcare.

Nucleul şi alte organite celulare (reticul endoplasmatic, ribozomii, aparatul Golgi, condriomul, lizozomii) sînt bine

reprezentate la nivelul neuronului fără a prezenta particularități evidente. Apar în schimb anumite diferențieri specifice cum ar fi corpusculii Nissl și neurofibrilele.

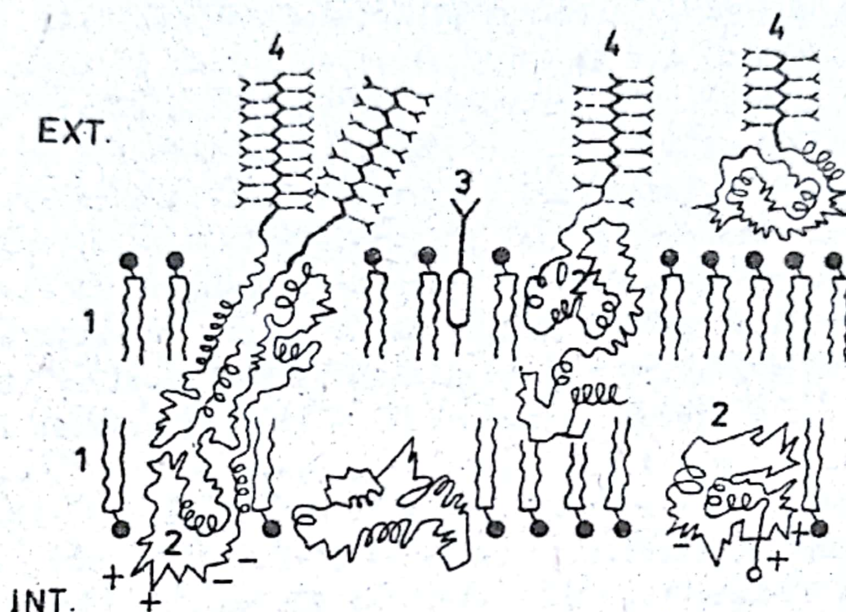


Fig.42 - Membrana celulară - modelul mozaicului lichid :

1- dublu strat de fosfolipide cu grupările polare spre exterior și lanțurile de acizi grași spre interior

2- proteine globulare
3- glicolipide
4- glicoproteine

Corpusculii Nissl (substanța tigroidă) reprezintă o diferențiere specific neuronală a reticulului endoplasmatic. Sînt formați din rînduri paralele de tubuli avînd numeroși ribozomi atașați. Îndeplinesc funcții importante în procesele metabolice și în special în sinteza proteică.

Neurofibrilele : sînt agregate proteice filamentoase mai mult sau mai puțin complexe. Asemenea structuri au fost observate și în alte tipuri de celule (nevroglii). Neurofibrilele reprezintă de fapt artefacte constituite prin agregarea unor ultrastructuri, sub acțiunea fixatorilor și colorantilor utilizați în microscopia optică. Aceste structuri evidențiate la mi-

croscopul electronic sînt neurofilamentele şi neurotubulii :

Neurofilamentele : distribuite abundent în toate segmentele neuronului, sînt agregate de subunităţi proteice globulare dispuse longitudinal. Au un diametru de 80-100 Å(fig.43).

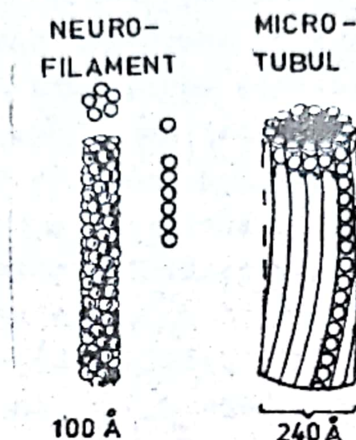


Fig.43 - Infrastructura neurofilamentelor si microtubulilor.

Neurotubulii (microtubulii) : sînt structuri tubulare cu un diametru mult mai mare (240 Å) formate dintr-un perete dens şi o zonă centrală mai clară.

Semnificatia funcţională a acestor structuri nu este deocamdată bine precizată. Li se atribuie un rol de suport (schelet) fibrilar intraneuronal. Neurotubulii, ce par a fi o diferenţiere a reticulului endoplasmatic, ar putea avea rol în activităţile sintetice si transport neuronale. Tubulina, proteina de constituţie a acestor structuri, pare a fi implicată în transportul axonal de substanţe cu rol trofic.

Caracterele secretorii ale neuronului : Există neuroni cu structuri si funcţii asemănătoare cu cele ale celulelor glandulare. Aceşti neuroni, descrişi în sistemul hipotalamo-hipofizar, prezintă toate caracteristicile structurale şi functionale ale oricărui neuron (granulaţii Nissl, neurofibrile, sinapse la nivelul somei şi dendritelor, geneza potenţialelor de acţiune, excitabilitatea electrică, etc.). Alături de aceste particularităţi tipic neuronale, celulele din categoria citată prezintă şi anumite trăsături distinctive. Axonii se termină în apropierea unui vas de sînge. In pericarion, aparatul Golgi produce granule de secre-

ţie care se conglomerează, formînd picături şi vezicule ce migrează în lungul axonului, la a cărui extremitate îşi varsă conţinutul hormonal spre teritoriul vascular. La aceste aspecte particulare, se adaugă şi constatarea, mai generală, a faptului că majoritatea covîrşitoare a neuronilor transmit influxul nervos prin intermediul unor substanţe mediatoare (noradrenalină, acetilcolină, dopamină, etc.). Procesul de producere, sinteză şi eliberare a acestor substanţe este, cu excepţia destinaţiei finale, extrem de asemănător cu cel observat în neuronii cu aşa zisă activitate glandulară. Se poate considera prin urmare neuronul ca fiind în general o celulă dotată cu capacităţi de neurosecreţie; celulele complexului hipotalamo-hipofizar reprezintă doar un caz particular de diferenţiere majoră în sens endocrin.

B. PRELUNGIRILE NEURONULUI

Dendritele : în forma cea mai tipică sînt prelungiri scurte, mai groase la bază şi ramificate abundent. Conţin mitocondrii, reticul endoplasmatic, granulaţii Nissl, neurotubuli. Din punct de vedere funcţional sînt prelungiri celulipete.

Axonul (fibra nervoasă) : element conductor al influxului nervos prin excelenţă, axonul este elementul cel mai caracteristic al neuronului. După structura învelişului, fibrele nervoase se pot clasifica în două mari categorii : mielinizate şi amielinice.

Fibrele nervoase mielinizate : sînt formate din cilindrax, axolemă, teaca de mielină, teaca lui Schwann (neurilema).

- Cilindraxul este format din citoplasmă (axoplasmă) conţinînd neurofilamente, neurotubuli şi alte organite inclusiv mitocondrii - lipsesc corpusculii Nissl.

- Axolema reprezintă o continuare a membranei neuronale de la nivelul pericarionului.

- Teaca de mielină este un înveliş de natură lipoproteică întrerupt din loc în loc de strangulaţiile (nodurile) Ranvier (fig.44). Spaţiul dintre două noduri Ranvier (internodul) este

constant pentru aceeaşi fibră. Teaca de mielină se formează

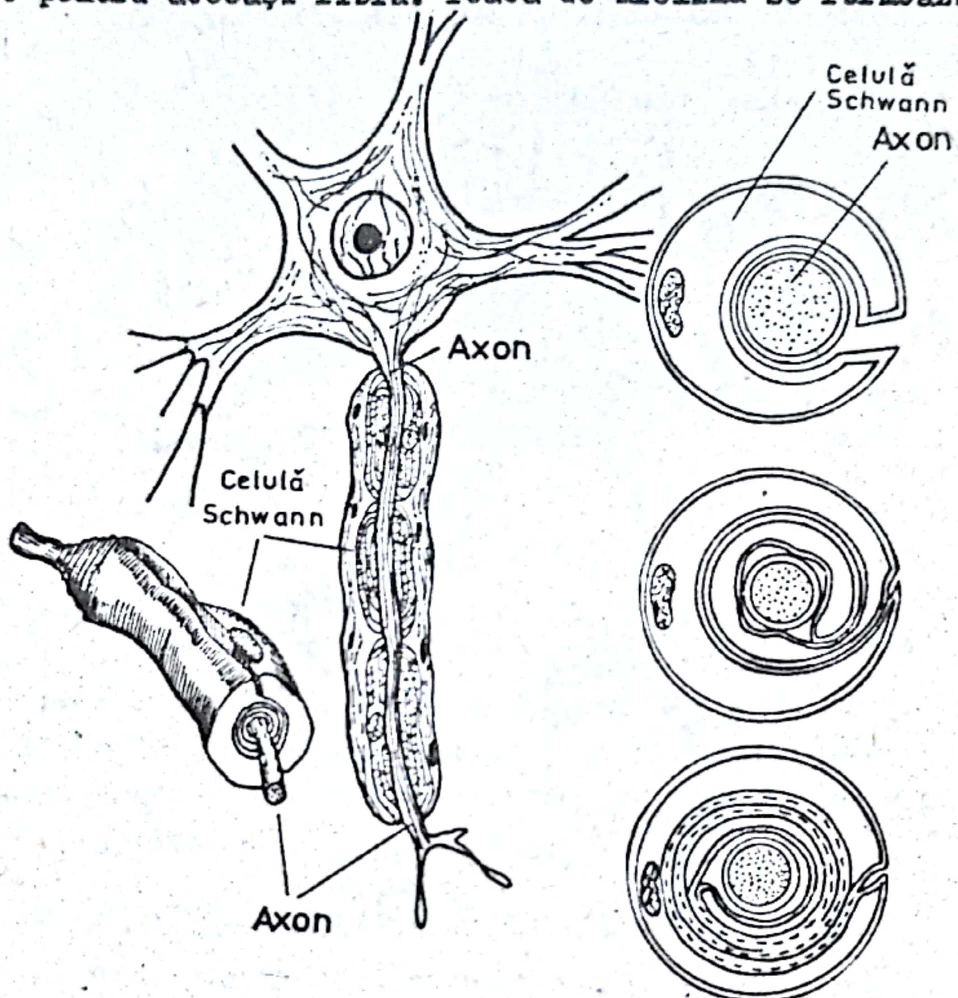


Fig.44 - Fibra nervoasă mielinizată. Rolul celulei Schwann în formarea tecii de mielină prin înfăşurare.

datorită rulării în spirală a celulelor Schwann din care dispare citoplasma. Nodul este zona de contiguitate între celulele Schwann învecinate. La acest nivel axolema este denudată.

<u>Fibrele nervoase amielinice</u> (fibre Remak) sînt lipsite de mielină, au un diametru în general redus şi sînt acoperite de o teacă Schwann, care este frecvent comună pentru cîţiva axoni (1o-15).

C. <u>TIPURI DE NEURONI</u> : Cea mai utilizată clasificare a neuronilor, în afara celei funcţionale (neuroni motori, senzitivi, interneuroni) este clasificarea bazată pe numărul şi dispu-

nerea prelungirilor. Ținînd cont de acest criteriu se disting neuroni bipolari, unipolari și multipolari (fig.45).

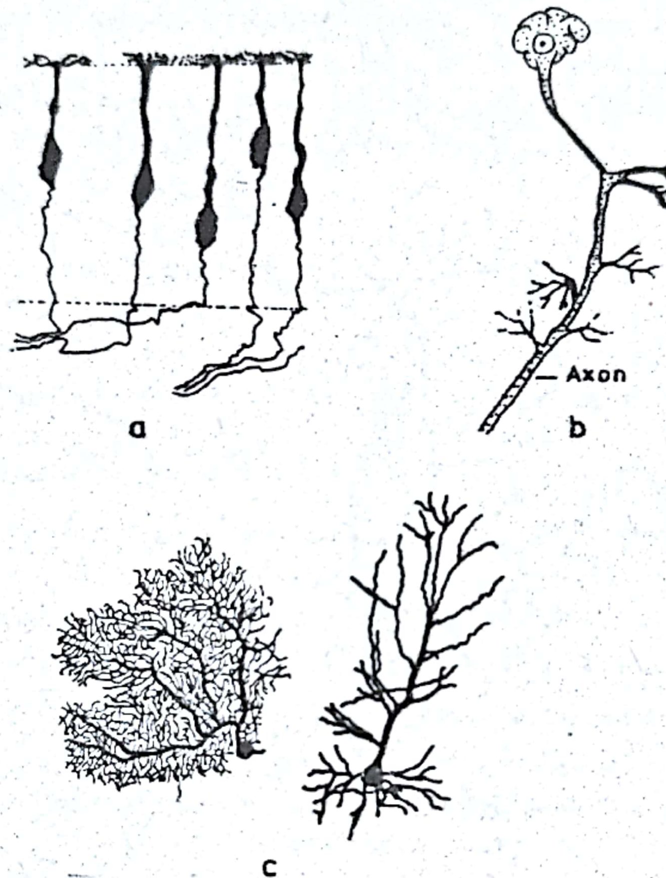


Fig. 45 - Tipuri de neuroni : a) bipolari
b) unipolari
c) multipolari

D. NEVROGLIA

Neuronii nu alcătuiesc decît o parte din masa totală a țesutului nervos reprezentată în majoritate de un ansamblu de celule de susținere, fibre și substanță intercelulară cunoscut sub genericul de nevroglie sau glie. S-au descris pînă în prezent numeroase tipuri de celule gliale. Mai semnificative din punct de vedere al funcționalității neuronale par a fi : macroglia (astroglia, nevroglia astrocitară), oligodendroglia, microglia (mesoglia), nevroglia ependimară și nevroglia periferică (celule

Schwann şi alte tipuri (fig.46).

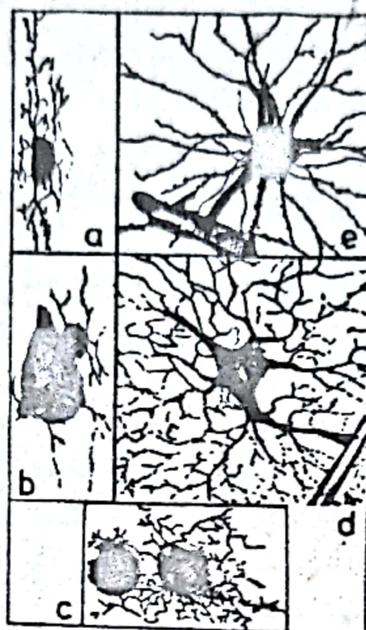


Fig. 46 - Tipuri de celule gliale :
a,b) oligodendroglii; c)microglie; d,e)astrocite

Aceste celule formează membrane perivasculare şi perineuronale (bariera hematoencefalică), furnizează teaca de mielină, formează lama ce limitează sistemul cavitar hematoencefalic, joacă rol fagocitar şi de cicatrizare etc.

E. FORMAREA, DIFERENTIEREA SI CRESTEREA NEURONILOR

Neuronii derivă din celulele germinale ale plăcii neurale ectodermice, care se transformă în neuroblaşti apolari (lipsiţi de prelungiri). Prin migrări succesive, îşi ocupă poziţia definitivă. In acest interval apare întîi axonul şi apoi arborizatia dendritică (neuroblaşti polari). Maturizîndu-se, neuroblaştii îşi dezvoltă toate caracteristicile neuronului adult. Creşterea axonului este strîns legată de un transport axonal celulifug de substanţe sintetizate la nivelul pericarionului. Proteinele, o parte dintre mediatori, mitocondriile şi alte substanţe sînt antrenate de acest flux axonal spre terminaţia axonală, a cărei creştere o asigură.

Separarea unei părţi din axon de pericarion, prin compresiune sau ligatură, determină apariţia unor fenomene de de-

degenerescență anterogradă a extremității izolate (degenerescență Walleriană) dar și a porțiunii proximale (degenerescență retrogradă), urmate de fenomene de regenerare. Degenerescența anterogradă de tip wallerian demonstrează rolul trofic exercitat de pericarion prin fluxul axonal, asupra prelungirilor nervoase. Degenerescența retrogradă însoțită de cromatoliză (distrugerea granulațiilor Nissl) apare sub influența solicitării intense a funcției de proteosinteză neuronală, în cursul fenomenelor de reparație tisulară. Regenerarea terminației secționate începe la scurt timp după secțiune. Din bontul proximal apar numeroase prelungiri foarte fine, ce se alungesc rapid și pătrund în interiorul tecii Schwann rămase după degenerescența Waller, pe care o ocupă în întregime. Din aceste filamente doar unul singur reface complet vechiul traiect nervos și contactele sinaptice. In acest moment restul fibrelor de neoformație dispar, iar axonul rămas se îngroașă și își reface teaca de mielină. Dacă fibrele nu pătrund pe vechiul traiect nervos, ele se dezvoltă haotic, formînd ghemuri de fibre, ce reprezintă adesea sursa unor dureri cicatriciale violente. Menținerea tecii extremității degenerate în apoziție cu bontul proximal, reprezintă o condiție esențială a refacerii traiectului nervos. La nivelul sistemului nervos central fibrele distruse nu pot restabili vechile conexiuni, fapt important în rezultatele obținute prin intervențiile neurochirurgicale. In această direcție s-au depus eforturi considerabile,ce au dus la izolarea unor factori umorali cu rol în activarea creșterii și multiplicării elementelor nervoase, cum ar fi de exemplu "factorul de creștere nervoasă" (NGF) descris de Rita Levi Montalcini.

II. PROPRIETATI FUNCTIONALE FUNDAMENTALE ALE NEURONULUI: EXCITABILITATEA SI CONDUCTIBILITATEA

Particularitățile structurale și metabolice ale neuronului și prelungirilor sale sînt subordonate funcției sale fundamentale de a prelua și transmite mesaje, asigurînd reacția adaptativă integrată a organismului la condițiile mediului înconjurător. Datorită acestui fapt se consideră că excitabilitatea și conductibilitatea sînt principalele caracteristici funcționale neuronale. Ambele pot fi privite ca reprezentînd proprietăți și

moduri de răspuns ale membranelor excitabile. Se știe că orice modificare indusă la nivelul acestor membrane determină modificări de permeabilitate urmate de schimburi ionice ce alterează repartiția sarcinilor electrice între mediul extra- și cel intracelular. In acest mod, membrana excitabilă iese din starea de echilibru caracteristică repausului si devine sediul unor modificări de potențial electrochimic caracteristice stării de activitate. Expresia cea mai evidentă și simplu de urmărit a intrării neuronului în acțiune rămîne manifestarea electrică. In aceste condiții este ușor de înțeles de ce tehnicile electrofiziologice ocupă un loc de prim ordin în studiul și înțelegerea funcției neuronale.

Aceste tehnici au fost detaliate în capitolul de fiziologie generală (vezi vol.I - fig.47,48,49,50) .

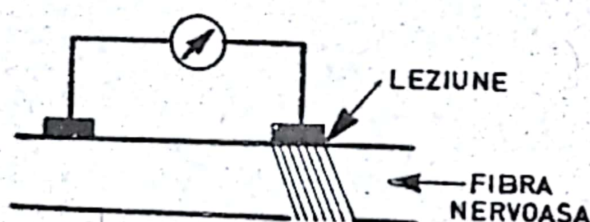


Fig.47 - Inregistrarea potențialului de scurtcircuitare

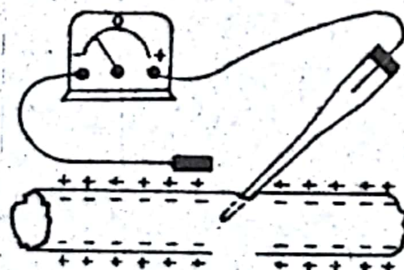


Fig.48. - Tehnica înregistrării cu microelectrozi intracelulari.

A. Originea potențialului de repaus

Bernstein (1902) și Nernst (1908) sînt cei care au emis ipoteza că potențialul de repaus al membranei rezultă din fenomenele electrochimice ce asigură starea de echilibru ionic la nivelul acestei formațiuni cu permeabilitate selectivă. Cu alte cuvinte,pe-

tenţialul de repaus al membranei este generat de diferenţele de concentraţie ionică dintre cele două medii, intra şi extracelular, în condiţiile în care fluxul net al ionilor ce traversează membrana în ambele sensuri este egal cu zero.

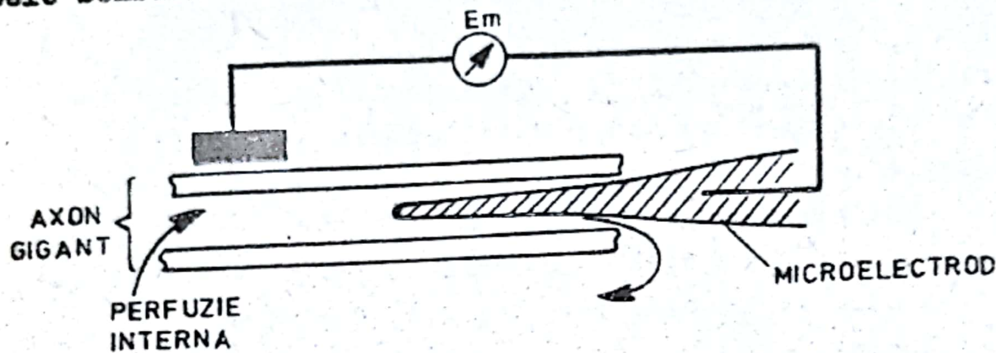


Fig.49 – Inregistrarea potenţialului de membrană în axoni giganţi.

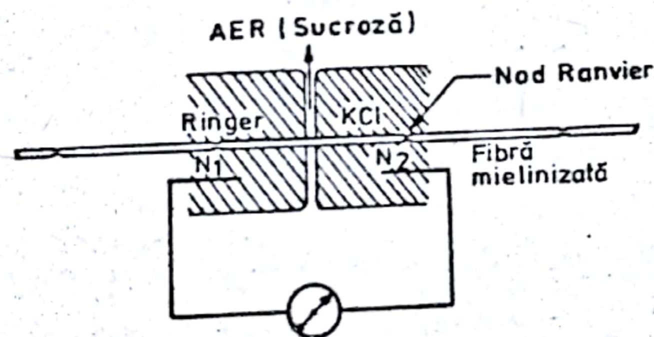


Fig. 50 – Principiul înregistrării extracelulare prin tehnica întreruperii cu sucroză sau aer (sucrose-gap, air-gap).

1. Forţele pasive ce determină deplasarea ionilor prin membrana celulară. Starea de echilibru

Se ştie că repartiţia ionilor între două compartimente separate de o membrană selectiv permeabilă este dictată de forţele de difuziune şi cele electrostatice. Cînd forţele de difuziune tind să egaleze forţele electrostatice opuse ca sens, se ajunge la o stare de echilibru cunoscută şi sub numele de echilibru Donnan. In condiţiile echilibrului, cele două fluxuri de ioni: cel generat de forţele de difuziune şi cel generat de forţele electrostatice sînt egale şi de sens contrar, mişcarea netă a ionilor fiind egală cu zero (fig.51).

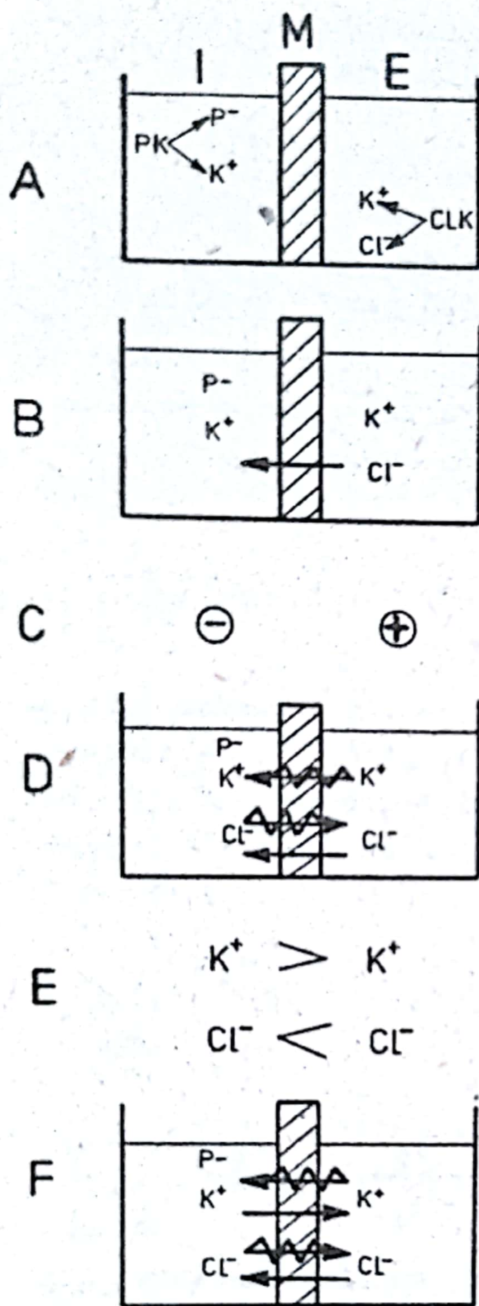


Fig.51

Echilibrul Donnan : I şi E : două soluţii separate printr-o membrană semipermeabilă (E); P^-= anion impermeant Cl^- şi K^+ = anioni şi respectiv cationi permeanţi; A = starea iniţială; B = Cl^- traversează prin gradient de concentraţie; C = se realizează o diferenţă de încărcare electrică ; D = forţa electrostatică determină fluxul de sens contrar a K^+ şi Cl^-; E = apar diferente de concentraţie; F = apare starea de echilibru (Donnan) cînd fluxul net de substanţe difuzibile este nul. Intre cele două compartimente există diferenţe de concentraţie şi încărcare electrică care se anulează reciproc.

$$[Cl^-]_i \cdot [K^+]_i = [Cl^-]_E \cdot [K^+]_E$$

2. Legea Nernst. Ecuatia Goldman-Hodgkin-Katz

Starea de echilibru menţionată poate fi exprimată prin legea lui Nernst ce permite aflarea diferenţei de potential generate de repartiţia la echilibru a unei specii ionice date ($I^{+/-}$).

Forţele electrostatice sînt reprezentate de lucrul me-

canic ce trebuie depus pentru traversarea membranei de către ionul respectiv împotriva diferenței de potențial existente.

$$W = Z \cdot E \cdot F \qquad (1)$$

în care W este lucrul mecanic ; Z - valența ionului ; E - diferența de potențial și F - sarcina (96.000 coulombi).

In mod similar, forțele de difuziune pot fi exprimate prin lucrul mecanic ce trebuie depus pentru traversarea membranei de către același ion împotriva diferenței de concentrație :

$$W = R \cdot T \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \qquad (2)$$

în care R este constanta universală a gazelor ; T - temperatura absolută; $\log_e$ - logaritmul natural ; $(I^{+/-})_i$ și $(I^{+/-})_e$ - concentrația ionului în mediul intra și respectiv extracelular.

La echilibru, cînd cele două forțe sînt egale :

$$Z. E. F. = RT \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \qquad (3)$$

de unde

$$E_{I^{+/-}} = \frac{RT}{ZF} \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \qquad (4)$$

Relația(4) este cunoscută și sub denumirea de legea lui Nernst și arată că repartiția la echilibru a unui ion pe cele două fețe ale membranei celulare determină un potențial de repaus. Deoarece la 37° și în cazul ionilor monovalenți :

$$\frac{RT}{ZF} = 61 \qquad (5)$$

rezultă că valoarea acestui potențial depinde de diferența de concentrație ionică între cele două medii astfel încît, trecînd de la $\log_e$ la $\log_{10}$:

$$E = 61 \log \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \qquad (6)$$

Referindu-se la o singură specie ionică, ecuaţia Nernst furnizează valori pentru diferenţa de potenţial realizată de un ion (potenţialul de echilibru). Generalizînd această ecuaţie, Goldman-Hodgkin şi Katz au arătat că potenţialul de repaus transmembranar poate fi considerat ca fiind suma potenţialelor de echilibru pentru principalele specii ionice aflate în mediul extra şi intracelular (Na^+, K^+, Cl^-) în funcţie de permeabilitatea membranei pentru fiecare tip de ion.

$$E_m = \frac{RT}{F} \log \frac{P_K(K^+)_e + P_{Na}(Na^+)_e + P_{Cl}(Cl^-)_i}{P_K(K^+)_i + P_{Na}(Na^+)_i + P_{Cl}(Cl^-)_e} \qquad (7)$$

Ecuatia Goldman Hodgkin-Katz

în care E_m este potenţialul transmembranar, P_K, P_{Na} şi P_{Cl} reprezintă permeabilităţile membranei pentru ionii în cauză iar restul simbolurilor au semnificaţiile deja expuse.

3. Compoziţia ionică a mediului extracelular şi intracelular. Potenţialele de echilibru ionice, potenţialul de membrană.

Utilizînd relaţiile de mai sus şi cunoscînd concentraţiile ionice s-au putut calcula potenţialele de echilibru pentru fiecare specie ionică. Rezultatele sînt prezentate în tabelul alăturat.

Specia ionică	Concentraţie (mM/l) Intracelular	Concentraţie (mM/l) extracelular	Potenţialul de echilibru E_i (mV)
Clor	4	120	- 70
Potasiu	145	4	- 90
Sodiu	12	145	+ 60 mV

Se poate observa că, doar în cazul clorului şi mai ales al potasiului potenţialele de echilibru sînt apropiate de valorile măsurate cu microelectrozi ale potenţialului transmembranar (E_m). Potenţialul de echilibru al sodiului este de sens contrar.

Din cele de mai sus (vezi ecuatia Goldman) rezultă că participarea unui ion la geneza potenţialului transmembranar (E_m) depinde nu numai de repartitia sa, ci şi de permeabilitatea membranară de care beneficiază. Cu cît permeabilitatea este mai redusă, cu atît participarea sa la geneza potenţialului transmembranar scade iar potenţialul său de echilibru are valori mai reduse. De aici concluzia că, în condiţii de repaus, permeabilitatea membranei faţă de Na^+ este practic nulă, în timp ce permeabilitatea faţă de K^+ şi Cl^- atinge valori foarte mari.

Faptul că interiorul celulei conţine anioni mari, nepermeanţi, ce atrag şi fixează K^+ a dus la concluzia că, în geneza potenţialului transmembranar de repaus repartiţia K^+ este fenomenul primar în timp ce repartitia Cl^- este un fenomen secundar, determinat de polarizarea prealabilă a membranei. Astfel, se explică de ce potenţialele măsurate sînt mai apropiate de valorile de echilibru calculate pentru K^+.

Impermeabilitatea de repaus a membranelor excitabile la ionii de Na^+ a primit numeroase explicatii ce pot fi rezumate după cum urmează :

- ionii de Na^+, cu hidrofilie accentuată au un diametru mai mare decît cei de K^+ ceea ce le reduce mult posibilitatea de permeaţie prin "porii" membranei;
- numărul canalelor specifice pentru Na^+ la nivelul membranei în repaus este mult mai mic decît cel al canalelor specifice pentru K^+ ;
- zonele prin care Na^+ poate traversa membrana sînt blocate în repaus de ionii de calciu ce se deplasează în momentul stimulării ;
- fluxul transmembranar de Na^+ există şi în repaus (deşi de 20-25 ori mai redus decît cel pentru K^+). Acest flux poate fi total contracarat de pompa de Na^+-K^+ care asigura evacuarea permanentă a ionilor de Na^+ pe măsură ce pătrund în interiorul celulei.

Asigurînd anularea influxului de Na^+ se poate considera că pompa de Na^+-K^+ joacă un rol de factor electrogen contribuind la menținerea potențialului de membrană la valorile de repaus.

4. Concluzii

Rezumînd datele expuse, cu privire la originea potențialului de repaus transmembranar, se poate afirma că acest potențial este generat de inegalitatea de concentrație ionică dintre mediul intracelular și extracelular, fiind un fenomen electrochimic de membrană. Această inegalitate de concentrație este menținută prin:

- factori pasivi (permeabilitate selectivă , echilibrul Donnan);
- factori activi (transportul activ de Na^+-K^+).

Acțiunea acestor factori este rezumată în figura alăturată ce prezintă fluxurile transmembranare active și pasive precum și consecința lor electrochimică (fig.52).

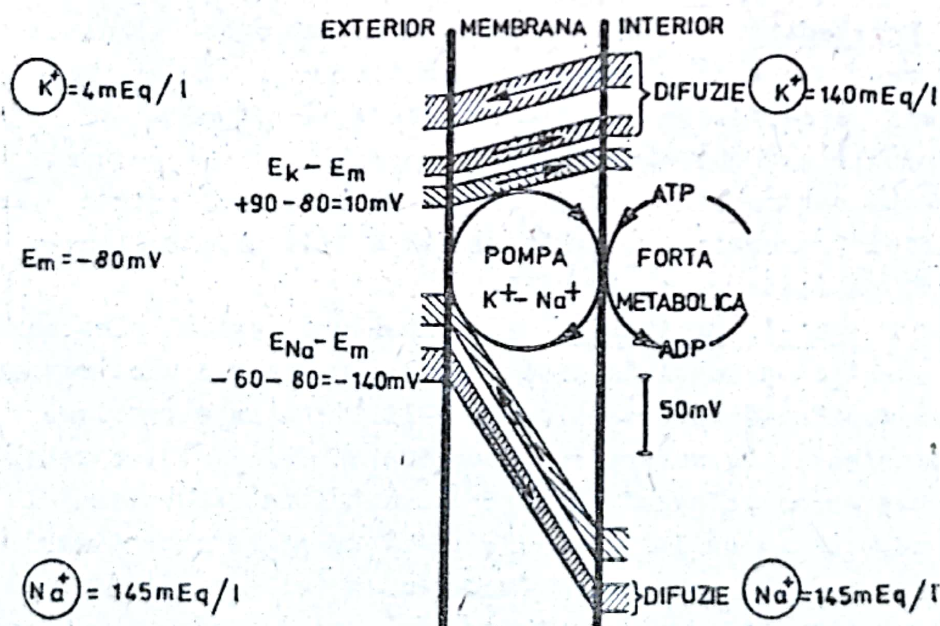


Fig. 52 - Originea potențialului de membrană

B. Excitabilitatea structurilor nervoase

Sistemul nervos poate fi considerat ca reprezentînd o rețea de comunicații în care unitatea de mesaj este impulsul nervos. Apariția impulsului nervos în rețeaua neuronală se manifestă printr-o serie de modificări de ordin fizic dintre care cea mai evidentă și bine cunoscută este variația bruscă a potențialului de membrană cunoscută sub denumirea de potențial de acțiune (potențial de vîrf, spike-potențial). S-au descris și alte modificări cum ar fi variațiile de temperatură, birefrigerență, absorbție luminoasă, a căror relații cu apariția și circulația impulsului nervos sînt mai puțin clare.

In aceste condiții, excitabilitatea structurii nervoase se poate defini ca reprezentînd capacitatea de a răspunde la un stimul printr-un potențial de acțiune.

Fără a mai relua noțiunile deja expuse în capitolul de fiziologie generală vom detalia cîteva fapte și mecanisme necesare înțelegerii proceselor de circulație a mesajului în rețeaua neuronală.

1. Excitanții. Se înțelege prin excitant orice variație energetică capabilă prin natura și intensitatea sa să determine apariția unui potențial de acțiune. Există o multitudine de stimuli capabili să determine intrarea în acțiune a structurii nervoase. După natura lor, excitanții pot fi specifici (fiziologici) și nespecifici (generali). Detalierea lor a fost deja realizată la capitolul de fiziologie generală.

2. Pragul de excitație : Aplicarea unui stimul slab nu determină apariția potențialului de acțiune, ci doar a unui răspuns local ce se manifestă ca o depolarizare limitată la o porțiune redusă a membranei. Pe măsură ce intensitatea stimulului crește, depolarizarea se accentuează. Abia în momentul în care stimulul determină depolarizarea la valori de 10-15 mV apare potențialul de acțiune ce se propagă neschimbat (nedecremențial) cu viteză finită, de-a lungul membranei nervoase. Orice creștere ulterioară a stimulului nu determină creșteri ale răspunsului (legea tot sau nimic). Intensitatea stimulării ce determină depolarizarea locală a membranei pînă la valori la care se declanșează potențialul de acțiu-

ne poartă numele de prag de excitație (fig.53). După intensitatea

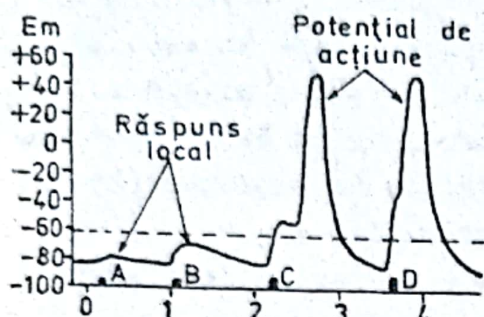


Fig.53

Pragul de excitație și declanșarea potențialului de acțiune. Stimulii subliminari declanșează depolarizări locale progresiv crescînde. Depășirea pragului determină lansarea potențialului de acțiune.

lor, stimulii se împart în subliminari, liminari (prag) și supraliminari.

3. <u>Determinarea excitabilității. Relația intensitate-durată (reobază, cronaxie)</u>. Valoarea pragului de excitație variază în funcție de tipul și starea structurii nervoase. Determinarea sa este necesară în vederea stabilirii excitabilității și se poate realiza în condițiile stimulării electrice cu stimuli rectangulari caracterizați prin amplitudine (măsurată în mV sau mA) și durată.

Cu cît intensitatea stimulului este mai mare, cu atît timpul necesar pentru atingerea pragului de excitație este mai scurt. Această relație este exprimată de hiperbola din figura alăturată (fig.54). Intrucît determinarea exactă a intensității

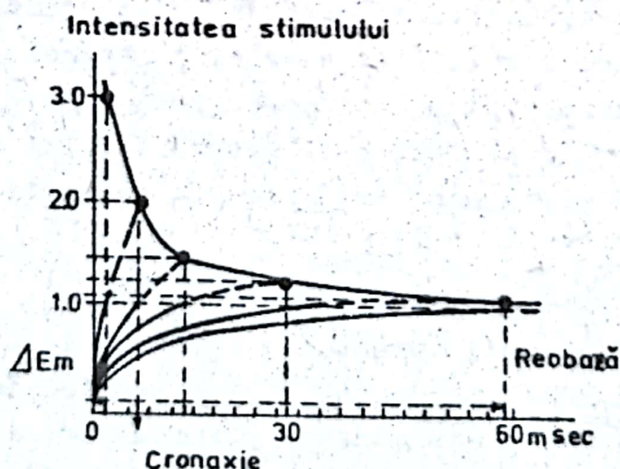


Fig.54 - Curba intensitate-durată a stimulului prag. Cu cît stimulul este mai intens, cu atît potențialul membranei atinge mai repede valoarea prag.

prag este dificilă avînd în vedere panta redusă a curbei la acest nivel, s-a propus definirea excitabilității prin durata necesară aplicării unui stimul de intensitate mare în vederea atingerii pragului de excitație. In acest mod se ating nivele ale curbei în care panta este maximă și determinările devin precise.

Principiul metodei a fost dezvoltat de Lapicque (1903) și se bazeaza pe utilizarea următoarelor mărimi :

Reobaza: cea mai mică intensitate de curent ce produce excitația într-un timp nedefinit.

Timp util principal: cel mai scurt interval în care un curent de intensitate a reobazei atinge pragul de excitare.

Cronaxia: timpul util minim în care un curent rectangular de intensitate egală cu dublul reobazei determina excitație.

Detaliile tehnice și interpretative ale metodei vor fi dezvoltate în cadrul lucrarilor practice. Metoda are o valoare deosebită, mai ales atunci cînd se urmărește determinarea excitabilității neuro-musculare pe baza apariției contracției musculare-prag. Cum determinarea acestui prag este dificilă și adesea subiectivă, este lesne de înțeles că utilizarea cronaximetriei reprezintă o importantă posibilitate de apreciere a excitabilității sistemului.

4. Circuitul electric echivalent structurii nervoase

Excitanții subliminari determină depolarizări locale, pasive, cu propagare limitată la nivelul membranei neuronale. Studiul acestor răspunsuri cu microelectrozi intracelulari pe axoni giganți a permis evidențierea proprietăților de cablu ale fibrei nervoase și elaborarea unui circuit electric echivalent (fig.55).

5. Acțiunea polară a curentului galvanic

Efectele aplicării curentului continuu la nivelul unei fibre nervoase depind de polaritatea electrodului în cauză. La nivelul catodului, printr-un mecanism similar, se vor acumula sarcini negative ce vor determina o creștere a diferenței de potențial (hiperpolarizare). Aceste modificări de polaritate a curentului aplicat au o importanță electrofiziologică deosebită.

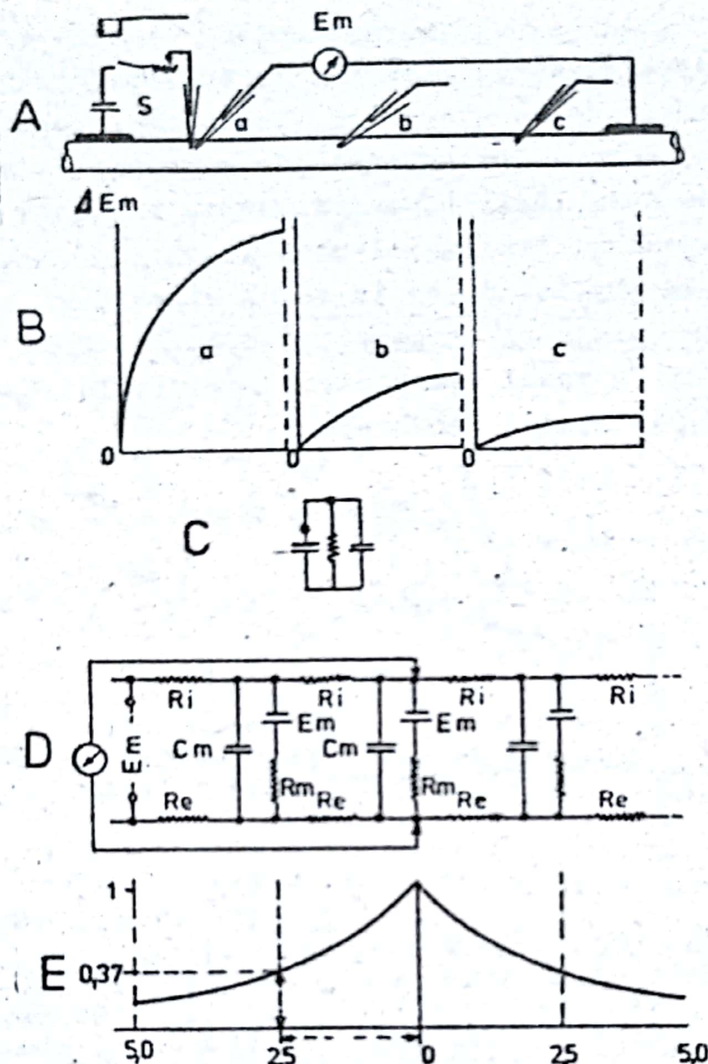


Fig.55 - Proprietățile electrice ale fibrei nervoase:

A/ Dispozitiv experimental pentru evidențierea proprietăților de cablu ale fibrei nervoase gigante (S = dispozitiv de stimulare; a,b,c, - microelectrozi de culegere a modificării de potențial; E_m - modificare de potențial).

B/ Inregistrarea variației de potențial în cele trei poziții ale microelectrozilor.

C/ Circuitul elementar ce explică caracterul înregistrării.

D/ Circuitul echivalent ce reproduce proprietățile de cablu ale unei fibre nervoase gigante (R_i - rezistența internă; R_e - rezistența externă; E_m potențialul de membrană; R_m rezistența membranei; C_m capacitatea membranei).

E/ Repartiția spațială a voltajului la diferite distanțe de locul de aplicare a unei diferențe de potențial.

Se ştie că potenţialul de acţiune apare ori de cîte ori stimulul este capabil să depolarizeze membrana la valoarea pragului de excitaţie (de exemplu de la -70 mV la -10-15 mV). Depolarizarea determinată de catod apropie potenţialul de membrană de valoarea prag. Intensitatea stimulării necesare pentru a atinge pragul va fi prin urmare redusă şi excitabilitatea zonei în cauză va creşte (fig.56). Astfel se explică de ce în cazul stimulării electrice cu curent galvanic se consideră ca electrod stimulator la închiderea circuitului catodul. In cazul deschiderii circuitului datorită inversării de flux, situaţia se inversează.

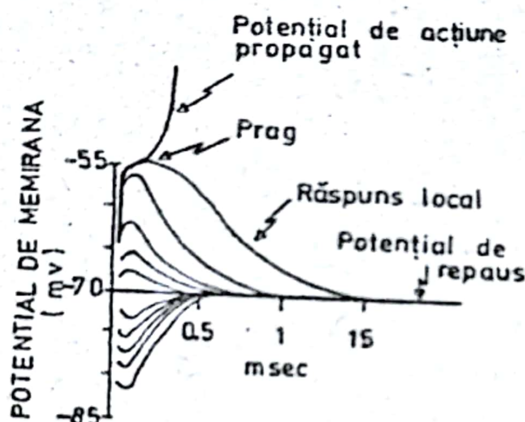


Fig.56 - Acţiunea polară a curentului galvanic. Anodul determină hiperpolarizări proporţionale cu intensitatea stimulului (sub linia de repaus). Catodul determină depolarizări care, atunci cînd ating pragul declanşează potenţialul de acţiune.

Modificările de excitabilitate ce au loc într-un nerv sau într-o fibră nervoasă traversată de un curent subliminar sînt descrise sub denumirea de electrotonus. La nivelul catodului apare o stare de hiperexcitabilitate denumită catelectrotonus în timp ce hipoexcitabilitatea determinată de anod este cunoscută sub denumirea de anelectrotonus. Avînd în vedere că propagarea electronică a curentului subliminar se face decremenţial, catelectrotonusul şi anelectronusul scad pe măsură ce ne îndepărtăm de electrodul de stimulare (fig.57). Faptul că cele două fenomene nu au aspect în oglindă se explică prin proprietăţile de redresor ale membranei neuronale. Rezistenţa acestei structuri este mult mai mică pentru cu-

rentul de "ieşire" ce apare la nivelul catodului decît pentru curentul de "intrare" ce apare la nivelul anodului şi în preajma sa.

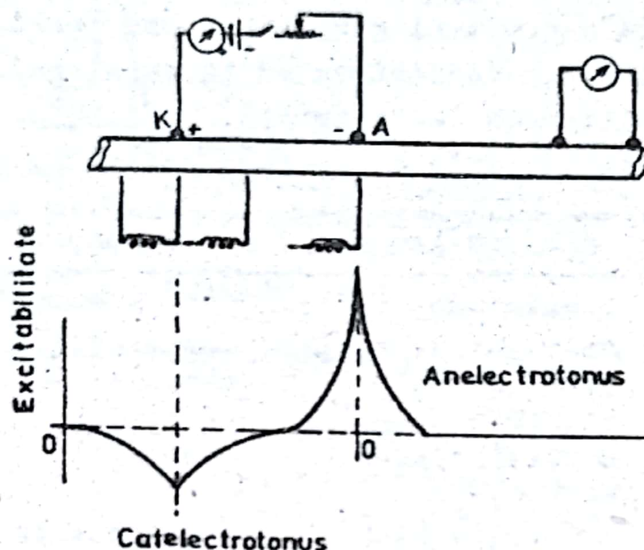


Fig. 57 – Modificările de excitabilitate sub acţiunea polară a curentului galvanic (electrotonus)

Fenomenele de electrotonus şi de conducere electrotonică vor fi examinate în detaliu în cursul lucrărilor practice. Este necesar să subliniem faptul că ele reprezintă fenomene pasive ce rezultă din proprietăţile fizice, electrice, ale membranei. Cunoaşterea lor se aplică în interpretarea unor situaţii fiziologice reale. Potenţialele de acţiune sau depolarizările locale ce apar în cursul activităţii neuronale cunosc un anumit grad de propagare electronică la nivelul structurii în cauză sau al structurilor învecinate, determinînd astfel stări de electrotonus cu modificările de excitabilitate corespunzătoare.

6. Răspunsul local: în cursul aplicării unor stimuli subliminari depolarizanţi (catod), în afara modificării pasive a potenţialului de membrană şi suprapunîndu-se acesteia, apare şi o depolarizare activă a membranei. Această depolarizare este de amplitudine redusă şi se propagă pasiv pe distanţe foarte reduse, de unde şi denumirea de răspuns local ce i se acordă. Anticipînd, apariţia acestui răspuns se explică prin faptul că stimulul

subliminar depolarizant realizează o permeabilizare parțială a membranei pentru ionii de sodiu. Pătrunderea acestor ioni determină răspunsul local, ce se menține un scurt interval și după încetarea acțiunii stimulului depolarizant. Răspunsul local poate fi considerat un caz particular al potențialului de acțiune. In ambele cazuri mecanismul generator este permeabilitatea la sodiu a membranei, cu deosebirea că în cazul potențialului de acțiune permeabilizarea este totală. In tabelul alăturat sînt comparate caracteristicile celor două moduri de răspuns.

	Răspuns local	Potențial de acțiune
Stimul	subliminar	supraliminar
Mecanism	Permeabilizare parțiala la Na^+	Permeabilizare totală la Na^+, etc.
Propagare	locală; decremențială (electrotonica)	la distanță, nedecremențială (activă)
Amplitudine și durata	proporționala cu stimulul (răspuns gradat)	constantă la orice stimul supraliminar

Raspunsul local se caracterizează prin fenomenul de sumație temporală și spațială (fig.58). Aplicarea unor stimuli subliminari cu frecvență mare (la intervale scurte) determină prin suprapunerea depolarizărilor succesive atingerea pragului de excitație și apariția răspunsului exploziv reprezentat de potențialul de acțiune. Același efect se obține dacă se aplică simultan stimuli subliminari în puncte foarte apropiate ale membranei (sumație spațială). In ambele cazuri, făcînd abstracție de detalii ce vor fi reluate mai jos, fenomenul se explică astfel : orice stimul depolarizant determină un răspuns în măsura în care este capabil să deschidă un număr de canale de sodiu în membrana neurală. Suprapunerea în timp sau spațiu a deschiderii acestor canale permite atingerea momentului în care, în porțiunea stimulată, permeabilitatea este totală și se declanșează potențialul de acțiune.

7. Potențialul de acțiune. Teoria ionică. Atingerea pragului de excitație determină declanșarea unui fenomen membranar ex-

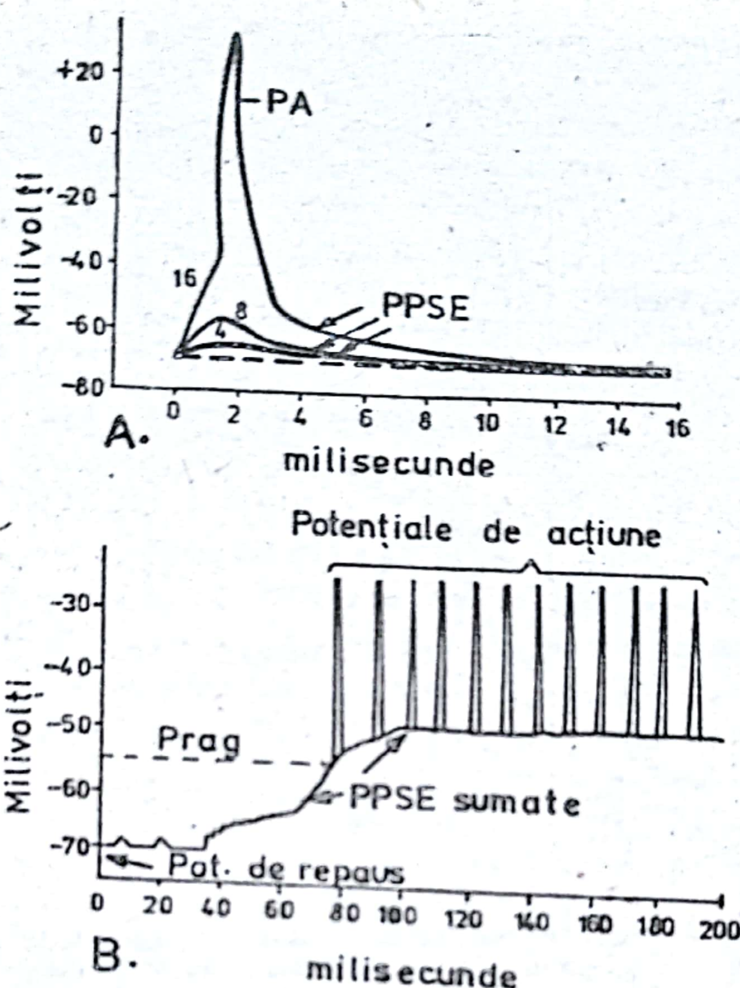


Fig.58 - Răspuns local excitator (PPSE). A- Sumaţie spaţială - descărcarea simultană a 4 şi 8 sinapse de pe suprafaţa unui neuron determină PPSE progresiv crescînd. Sumarea descărcării simultane a 16 sinapse determină apariţia unui potenţial de acţiune. B - Sumaţie temporală - creşterea frecvenţei răspunsurilor locale (PPSE) determină prin sumare atingerea pragului de excitaţie şi declanşarea potenţialelor de acţiune.

ploziv, a cărui expresie electrică este potenţialul de acţiune. Înregistrarea detaliată, aşa cum va fi descrisă mai jos, se realizează cu microelectrozi (metodă unipolară) la nivelul structurii nervoase elementare izolate (neuron sau fibră nervoasă). O reprezentare tipică a potenţialului de acţiune înregistrat în-

tr-o fibră nervoasă este prezentată în figura de mai jos (fig.59).

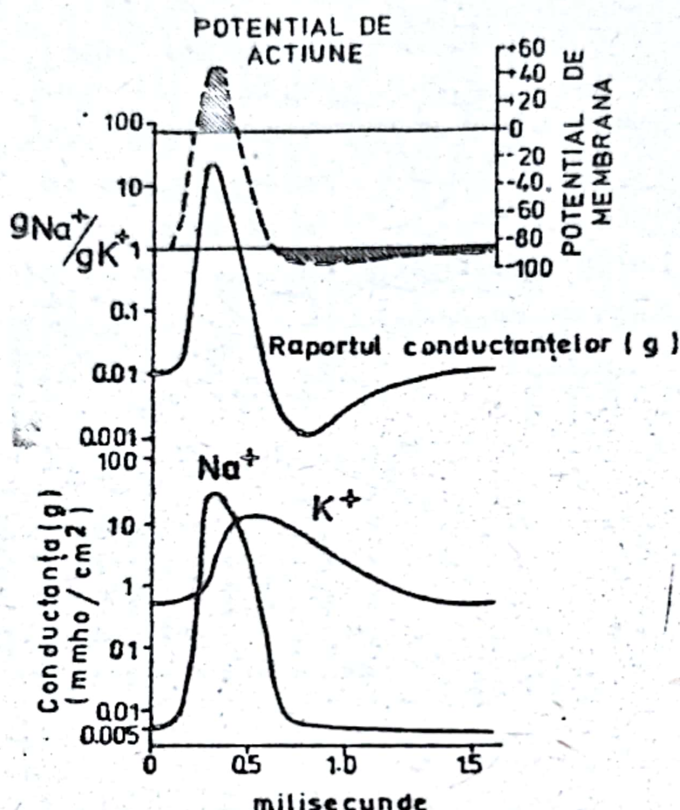


Fig.59 - Modificarea conductanțelor pentru Na^+ și K^+ în cursul potențialului de acțiune.

Cercetările realizate de Hodgkin, Huxley și Katz pe axoni giganți au dus la cunoașterea mecanismelor ionice ce stau la baza secvenței de fenomene electrice, (teorie ionică a potențialului de acțiune). Fenomenele s-ar desfășura în ordine astfel :

a) Perioada de latență: reprezintă intervalul de timp dintre momentul stimulării și începutul potențialului de acțiune. Are o durată redusă (0,1 msec pentru majoritatea structurilor) și în cursul său, potențialul de membrană se deplasează progresiv de la valoarea de repaus la valoarea pragului de excitație. In această perioadă permeabilitatea membranei la ionii de Na^+ (conductanța la Na^+, - gNa^+) crește rapid de la valoarea de repaus, apropiată de 0, la valori maxime de câteva sute de ori mai mari.

b) Depolarizarea. După perioada de latență, influxul în

avalanşă a ionilor de Na^+ determină o depolarizare totală a membranei, continuată cu o trecere în zona valorilor pozitive denumită "overshoot". Apare o deflexiune pozitivă, cu amplitudinea de cca 100-120 mV, ce atinge vîrful în interval de aproximativ 1 msec.

c) Repolarizarea rapidă. Acumularea masivă de Na^+ în interior acţionează ca o frînă, reducînd la nivelul vîrfului undei pătrunderea acestui ion. In consecinţă, se creează posibilitatea închiderii canalelor de sodiu şi conductanţa membranei pentru acest ion revine la valoarea de repaus. Ionii de Na^+ pătrunşi, rămîn astfel fixaţi în interiorul celulei şi potenţialul se menţine apreape de valoarea de vîrf, pînă în momentul în care începe al doilea fenomen declanşat de excitaţie şi anume creşterea de 30-40 ori a condunctanţei la K^+. In acest moment ionii de K^+ împinşi de diferenţe de concentraţie şi încărcare, părăsesc celula. Acest fapt determină o revenire a potenţialului spre zona valorilor negative (repolarizare). In structurile nervoase, conductanţa la K^+ începe să crească la cca 1 msec după începutul potenţialului de acţiune. Datorită acestui fapt, repolarizarea începe abrupt, chiar de la vîrf (spike-potenţial). In alte structuri (fibra miocardică) creşterea conductanţei la K^+ începe cu o oarecare întîrziere, fapt ce determină apariţia unui platou de durată variabilă (vezi capitolul respectiv). Trebuie subliniat faptul că repolarizarea are loc prin ieşirea potasiului în condiţiile în care raportul de concentraţie ionică (Na^+/K^+) este inversat faţă de situaţia de repaus.

d) Postpotenţialul negativ: reprezintă partea finală a repolarizării şi se manifestă ca o întîrziere a repolarizării ce devine mai lentă faţă de perioada iniţială, rapidă. Acest postpotenţial se datorează excesului de sodiu intracelular. Acest exces menţinut prin permeabilitatea scăzută faţă de acest ion, nu poate fi compensat rapid prin ieşirea K^+ a cărui conductanţă a atins deja valoarea maximă, începînd ulterior să revină spre normal. Acest postpotenţial durează în general cîteva milisecunde şi reprezintă cam 5 % din valoarea spike-potenţialului. La sfîrşitul acestei perioade, compensarea excesului de sodiu se realizează prin două mecanisme. Primul este reperzentat de fenomenul de difuzie ionică

dinspre zona imediat adiacentă membranei spre restul citoplasmei. In acest mod se poate asigura revenirea la potenţialul de repaus, chiar în absenţa unei evacuări a sodiului spre exterior. Avînd în vedere capacitatea totuşi limitată de încărcare cu sodiu a citoplasmei, pomparea activă a sodiului spre exterior rămîne mecanismul principal, deşi mai lent, de "reîncărcare" a membranei excitabile.

e) Postpotenţialul pozitiv. Revenirea la valori de repaus a potenţialului transmembranar la sfîrşitul postpotenţialului negativ este un fenomen tranzitoriu. Activitatea pompei ionice de Na^{+}-K^{+} în condiţiile unui exces de sodiu intracelular şi a unei pierderi a potasiului face ca evacuarea sodiului să determine un deficit intracelular tranzitoriu de sarcini pozitive. Acest deficit determină hiperpolarizarea membranei pe o durată de 8o-1oo msec. Acest postpotenţial pozitiv are valori în general foarte reduse (maximum 1-2 % din valoarea spike-potenţialului). Faptul că este legat de activitatea de transport activ este subliniat de coincidenţa sa cu creşterea consumului energetic a nervului şi cu degajarea de căldură.

8. Mecanismul excitaţiei. Cunoaşterea şi acceptarea quasi-unanimă a teoriei ionice a influxului nervos a ridicat problema mecanismului prin care excitaţia determină creşterea permeabilităţii la sodiu a membranei. Acest mecanism este încă de domeniul ipotezelor.

- Ipoteza calciului : în condiţii de repaus, ionii de calciu ar bloca canalele destinate ionilor de sodiu. Deplasînd calciul din zonele de fixare intramembranare, stimulul ar permite influxul masiv de sodiu. Frînarea acestui influx prin acumularea intracelulară de sodiu permite calciului să-şi reia locul, refăcînd permeabilitatea de repaus.

- Ipoteze transconformaţionale : datele privind versatilitatea structurii moleculare a membranelor excitabile (vezi mai sus) au dus la emiterea unor ipoteze conform cărora stimulul, reprezentînd un aport energetic extern, ar induce modificări tranzitorii ale structurilor membranare. Aceste transconformări, atribuite de obicei moleculelor proteice (Ungar, Benetato, Tasaki ş-a.) ar

avea drept consecință crearea unor zone de instabilitate, prin care se pot insinua ionii împinși de forțe pasive. O alternativă ar fi și posibilitatea ca prin aceste transformări, anumite grupări receptoare de ioni să oscileze de pe o față a membranei pe cealaltă, comportîndu-se astfel ca niște macromolecule transportoare de sarcină. In sprijinul acestor puncte de vedere vin numeroase fapte experimentale. S-a demonstrat printre altele că potențialul de acțiune, ca manifestare electrică a procesului de excitație, se însoțește și de alte modificări ce pot fi detectate prin spectroscopia în ultraviolet, infraroșu, difracție cu raze X, etc.

Este de subliniat astăzi înlocuirea noțiunii clasice de por membranar (ca structură hidrofilă preconstituită) cu cea de sistem receptor-transportor (ionofor) ca fiind mai aptă să îndeplinească și să explice permeația prin membranele biologice în repaus și activitate.

Detalierea tuturor variantelor, inclusiv a celor pur fizice, ce consideră membrana ca un semiconductor, nu-și găsește locul aici. Majoritatea ipotezelor au un caracter provizoriu și datele continuă să se acumuleze în acest domeniu, în care ultimul cuvînt abia urmează a fi rostit.

9- Modificările excitabilității în cursul potențialului de acțiune (fig.60)

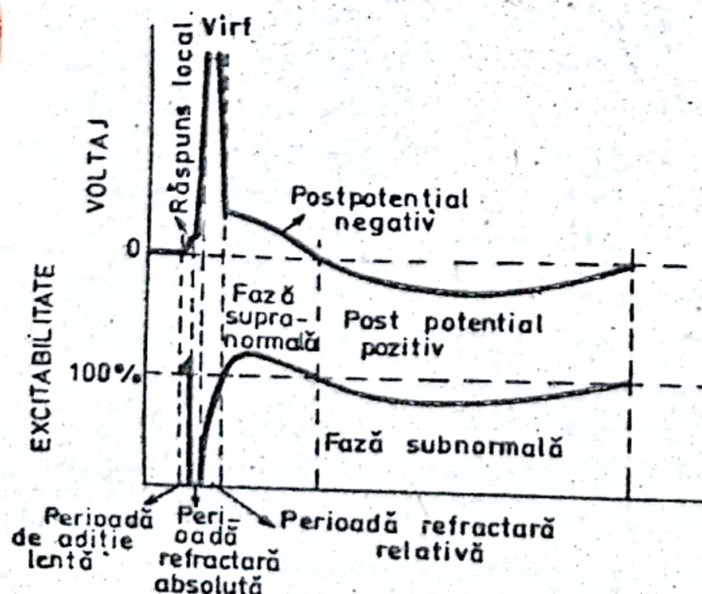


Fig.60

Modificările excitabilității în cursul potențialului de acțiune.

Un stimul atinge valoarea-prag atunci cînd determină permeabilizarea totală la sodiu a membranei excitabile. In cursul perioadei de latență, cînd numărul "canalelor" de sodiu deschise crește treptat, membrana devine mai excitabilă decît în repaus. Durata scurtă a latenței face ca acest fenomen să aibă o valoare funcțională redusă. Mult mai importantă este perioada refractară absolută care coincide cu perioada ascendentă și vîrful potențialului de acțiune. Canalele de sodiu fiind deschise în totalitate, structura este incapabilă să răspundă la un alt stimul supraadăugat. In perioada repolarizării rapide, cînd permeabilitatea la sodiu scade la normal, reapare posibilitatea stimulării membranei prin deschiderea unor canale de sodiu. Această restabilire a excitabilității are loc însă în condițiile unei ieșiri rapide a K^+, ce compensează în parte efectul depolarizant al intrării Na^+. Datorită acestui fapt, atingerea pragului de excitație se face mai greu și la intensități de stimulare mai mari. Perioada se numește refractară relativă. In perioada postpotențialului negativ, datorită închiderii canalelor de sodiu și persistenței unei depolarizări a membranei, se realizează o stare de hiperexcitabilitate. Stimulul va atinge depolarizarea prag utilizînd intensități mai reduse. In cursul postpotențialului pozitiv, hiperpolarizarea membranei determină din aceleași considerente o stare de hipoexcitabilitate.

10. Acomodarea și panta limită. In măsurarea excitabilității se utilizează întotdeauna stimuli rectangulari, la care instalarea curentului de stimulare este bruscă. Intre bruschețea stimulului și excitabilitate există o relație directă. La stimulări în care atingerea valorii maxime se face treptat, apare o scădere a excitabilității denumită acomodare. Cu cît panta de instalare a curentului scade cu atît crește pragul de excitație. Există o pantă limită sub care pragul crește atît de mult încît practic nu se poate obține un răspuns (fig.61). Acest fenomen se explică prin prisma teoriei ionice a potențialului de acțiune. Pe măsură ce se instalează stimulul, se deschide un număr subliminar de canale de sodiu. Această deschidere durează însă un timp

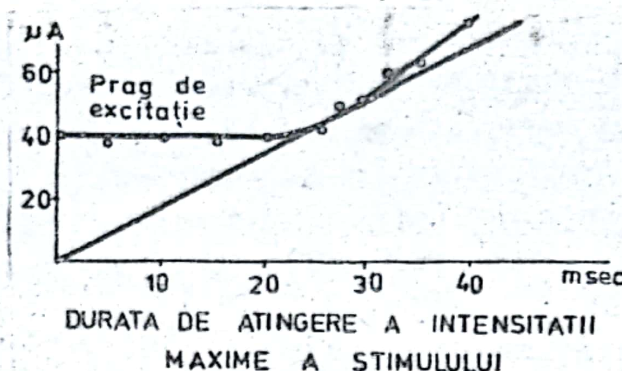


Fig. 61 - Fenomenul de acomodare (panta limită). Se observă că atunci cînd stimulul atinge valoarea liminară într-un interval mare (peste 20-30 msec) valoarea pragului de excitație crește.

limitat și constant (timp de inactivare a canalului). Atunci cînd se atinge o valoare de stimulare egală cu cea prag din cazul unei stimulări bruște, o parte din canalele de sodiu (cele deschise la început) sînt deja reînchise astfel încît deschiderea totală se obține fie la un prag crescut, fie chiar de loc (sub panta limită). La acest fenomen contribuie și faptul că deschiderea canalului de sodiu este urmată la un interval invariabil de creșterea conductanței la potasiu. Alături de reînchiderea canalelor de Na^+, efluxul de K^+ contribuie și el la creșterea pragului de excitație (acomodare).

11. Potențialul de acțiune ca mijloc de informare privind durata și amplitudinea stimulării (fig.62). Stimulii subliminari determină apariția răspunsurilor locale, care nefiind propagate, pot juca un rol informațional doar în măsura în care realizează modificări ale excitabilității și conductibilității nervoase. Depășirea pragului de excitație determină apariția potențialului de acțiune, de durată și amplitudine invariabile indiferent de natura, durata sau importanța stimulării. Potențialul de acțiune oferă informații doar privind apariția unui excitant supraliminar. Dacă problema naturii stimulului este rezolvată prin existența receptorilor și căilor specifice senzitivo-senzoriale, semnalarea celorlalte caractere se realizează prin codificarea lor în frecvență.

Depolarizarea membranei neuronale generată de un stimul

determină apariţia unui potenţial de acţiune., care prin însăşi mecanismele sale este urmat de repolarizare. Dacă stimulul se prelungeşte pe o durată mai mare, atunci repolarizarea membranei este tranzitorie, fiind urmată de un nou potenţial de acţiune. Procesul se repetă cu o frecvenţă mai mare sau mai mică în funcţie de intensitatea stimulării şi pe toată durata sa. Prin urmare, celula

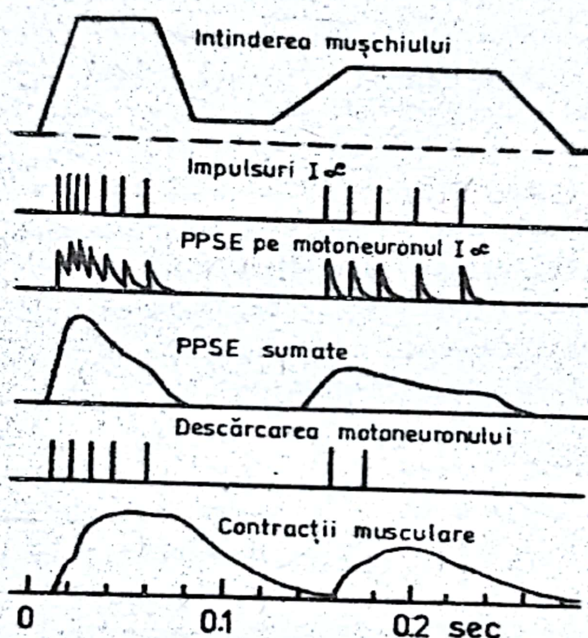


Fig.62 - Codificarea în frecvenţă. De sus în jos: întinderea unui muşchi determină în fibrele senzitive corespunzătoare (Ia) semnale cu frecvenţă proporţională. Acestea determină la nivelul alfa motoneuronului segmentar, PPSE de frecvenţă şi amplitudice corespunzătoare care prin sumaţie determină depolarizări proporţionale ca amplitudine şi durată. Apar în consecinţă descărcări (potenţiale de acţiune) a căror număr şi frecvenţă sînt proporţionale cu stimulul iniţial (întinderea muşchiului). In funcţie de numărul de unităţi motorii stimulate şi frecvenţa de stimulare se realizează răspunsuri motorii de amplitudine şi durată adecvate.

nervoasă reacţionează la stimulare trimiţînd în reţeaua neuronală trenuri (succesiuni) de potenţiale de acţiune, a căror număr şi frecvenţă transportă codificat informaţii asupra caracterelor sti-

mulului. Pentru înţelegerea acestui fapt, Adrian a primit în 1932 premiul Nobel. Fenomenele de acomodare, electrotonus, precum şi intervenţia receptorilor şi a sinapselor, contribuie prin modularea frecvenţei la îmbogăţirea conţinutului mesajului nervos.

12. Descărcarea repetitivă - automatismul

Scăderea potenţialului de membrană la valoarea prag determină declanşarea potenţialului de acţiune. Acest fenomen a putut fi observat de exemplu în condiţiile scăderii calciului extracelular (tetanie). S-a arătat că ionii de calciu împiedică prin competiţie pătrunderea ionilor de sodiu şi depolarizarea membranei. Lipsa acestor ioni măreşte prin urmare permeabilitatea membranei la sodiu. Pătrunderea ionilor de sodiu determină o depolarizare progresivă, care în momentul atingerii pragului duce la apariţia potenţialului de acţiune. Declanşarea acestui potenţial este urmată, aşa cum s-a vazut, de restabilirea valorilor de repaus ale potenţialului transmembranar. La sfîrşitul repolarizării pătrunderea ionilor se reia şi apare un nou potenţial de acţiune ş.a.m.d. Astfel se explică hiperexcitabilitatea neuromusculară observată în tetania hipoparatiroidiană sau de altă natură. Fenomenul de descărcare repetitivă se observă şi în mod normal în cazul altor structuri excitabile zise automate (ţesut autonom cardiac, pacemakerii din musculatura netedă viscerală, unii centri nervoşi). In acest caz este vorba de obicei de o creştere prelungită sau permanentă a permeabilităţii membranare la sodiu. Cauzele acestei creşteri nu sînt cunoscute. Se presupune că ar fi vorba de o conformaţie particulară a membranei elementului respectiv. Cu cît permeabilitatea este mai mare, cu atît pătrunderea Na^+ este mai rapidă şi frecvenţa impulsurilor automate mai mare. Adesea ori este necesar în vederea asigurării unei repolarizari complete, ca şi creşterea permeabilităţii la K^+, generată de potenţialul de acţiune să fie mai mare decît cea normală. Astfel se asigură prin ieşirea K^+, o stare de hiperpolarizare la nivelul membranei, ce asigură ritmul de descărcare. In absenţa acestei modificări depolarizarea s-ar putea prelungi, neluînd aspectul ritmic descris. Intr-un astfel de

sistem în care pragul de excitație este practic foarte scăzut, un stimul extern unic poate genera un raspuns repetitiv de frecvență și durate variabile.

13. Factori ce scad excitabilitatea

In afara fenomenului de acomodare, excitabilitatea este scăzută și de anumite condiții particulare cum ar fi : - creșterea Ca^{++} din mediu (scade permeabilitatea la Na^{+}).

- scăderea K^{+} din mediu (hiperpolarizare) - se întîlnește în așa-zisa paralizie familială periodică;

_ utilizarea anestezicelor locale care reduc permeabilitatea membranei la sodiu (cocaină, tetracaină, procaină).

C. CONDUCTIBILITATEA

Proprietatea structurii nervoase de a conduce la distanță potențialul de acțiune generat de un stimul supraliminar se numește conductibilitate. Și această proprietate este de fapt un fenomen de membrană.

1. Conducerea în fibrele nervoase amielinice

Faptul că fibrele nervoase conduc potențialul de acțiune a determinat compararea lor cu un cablu electric. De fapt, caracteristicile lor electrice, departe de a fi ideale (miezul conducător cu rezistență mare și învelișul izolator cu rezistență insuficientă), le fac de 10^{12} ori mai puțin eficace decît orice cablu electric utilizabil. Posibilitatea de a conduce unda de depolarizare este conferită fibrelor nervoase de faptul că reprezintă un cablu electric în a cărui structură sînt inserați practic continuu, amplificatori biologici care susțin nedecremențial amplitudinea potențialului condus. Acești amplificatori sînt reprezentați de jocul de permeabilități ionice ce stă la baza apariției potențialului de acțiune.

Mecanismul conducerii influexului nervos se realizează prin așa zișii curenți locali, descriși pentru prima oară de Hermann, în 1879. In momentul producerii potențialului de acțiune, pe o anumită lungime a membranei (lungime de "undă" a influxului nervos: 16-60 mm), are loc o inversare a potențialului de membrană.

Pe fața internă a membranei în zona respectivă apare de exemplu un potențial de + 40 mV în timp ce la numai cîteva zecimi de milimetru potențialul este la valoarea de repaus - 80 mV. Sub acțiunea acestei diferențe de potențial cationii transportori de sarcină migrează spre zona polarizată (în repaus) și acumulîndu-se la acest nivel determină depolarizarea. Circuitul este completat prin membrană și mediul extracelular, unde sarcinile se vor deplasa dinspre regiunea aflată în repaus spre zona inițial depolarizată (fig.63). In momentul în care depolarizarea realizată prin

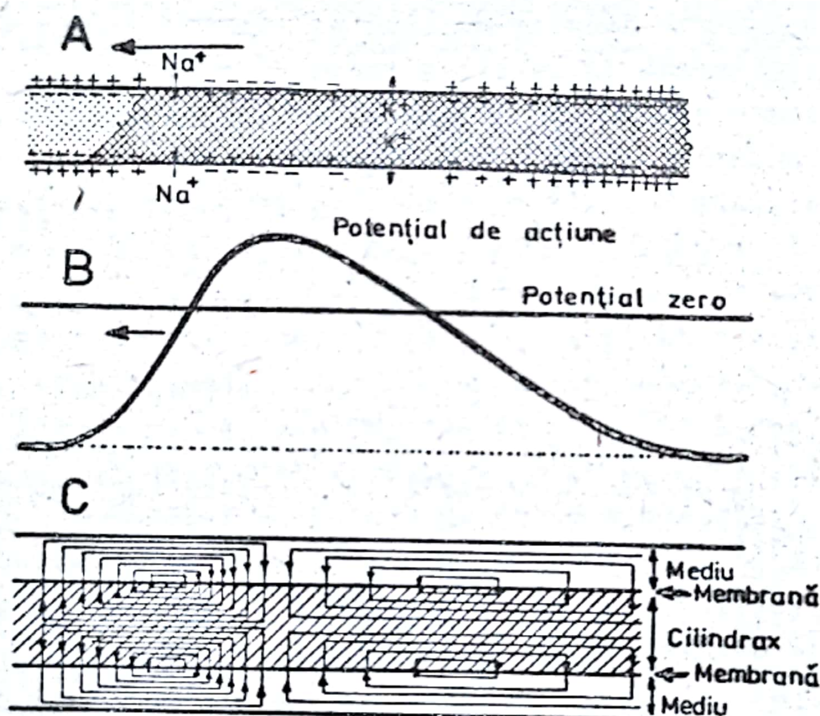


Fig.63 - Curenții locali Hermann

acest circuit local atinge pragul, se declanșează mecanismele ionice care generează un nou potențial de acțiune în zona imediat învecinată. In același timp, prin mecanismele repolarizării în zona inițială se restabilește potențialul de repaus. In acest mod, potențialul de acțiune se propagă autoregenerativ și nedecremențial din aproape în aproape.

Faptul că potențialul de acțiune propagat electrotonic pe distanțe scurte reprezintă un stimul supraliminar ridică pre-

blema modului în care este împiedicată transmiterea excitației și la alte fibre amielinice aflate adesea într-o intimă vecinătate (conducere izolată). Acest fapt se poate înțelege dacă se observă (fig.48) faptul că, în zona de propagare, curentul este de tip catodic (depolarizant) pentru fibra nervoasă în cauză și devine anodic (hiperpolarizant), pentru fibrele nervoase învecinate. Propagarea la aceste fibre devine posibilă doar în cazul lezării membranei (unele forme de nevralgie, causalgie).

Din mecanismul descris rezultă că, în fibra nervoasă, conducerea se realizează în ambele direcții (conducere indiferentă). Viteza de conducere depinde de distanța la care se poate propaga electrotonic potențialul de acțiune. Această distanță (constantă de spațiu) este proporțională cu "lungimea de undă" a influxului nervos și este în general foarte redusă. Din acest motiv și viteza influxului nervos în fibrele amielinice este scăzută (de ex.5 m/sec în axoni cu diametru de 30 µ) . Această viteză crește proporțional doar cu pătratul diametrului axonal. Unda de depolarizare este urmată în timpul conducerii de repolarizare. Frecvența conducerii nervoase depinde de rapiditatea cu care se produce repolarizarea membranei. Capacitatea de conducere revine imediat după încetarea perioadei refractare absolute (0,5 msec) și nu necesită de fapt evacuarea instantanee și totală în mediul extracelular a ionilor de Na^+ pătrunși în cursul depolarizării (vezi mai sus). Din acest motiv fibrele nervoase pot conduce stimuli cu o frecvență de sute și chiar 1-2 mii de hertzi.

2. <u>Conducerea saltatorie în fibrele nervoase mielinizate</u> (fig.64)

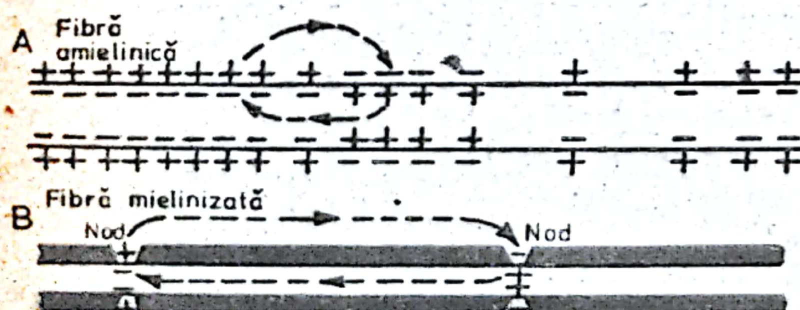


Fig.64
Conducerea saltatorie :
A- curenți Hermann;
B- conducere sau saltatorie.

Vitezele mari de conducere nervoasă sînt realizate la nivelul fibrelor nervoase mielinizate. Potențialul de acțiune se propagă saltatoriu de la o strangulație Ranvier la următoarea. Acest mod de propagare este determinat de existența unor diferențe importante între zona nodurilor și cea a internodurilor (vezi tabelul alăturat).

Fibra nervoasă mielinică

	N o d u r i	Internoduri
Mielina	absentă	prezentă
Prezența canalelor de Na^+	în număr mai mare (x 5oo) decît în fibra amielinică	absente
Rezistența (relativă)	1	10
Capacitatea (relativă)	1000	1

Excitabilitatea crescută a nodurilor determină apariția cu ușurință a potențialelor de acțiune care se propagă electrotonic pîna la nodul următor. Faptul că internodul este impermeabil la sodiu, precum și capacitatea sa redusă, limitează pierderile de amplitudine ale potențialului în cursul propagării electrotonice. In acest mod, depolarizarea ce "sare" la nodul urmator rămîne suficientă (cel puțin 5o %) pentru a declanșa amplificatorul nodal ce generează un nou potențial de acțiune. Pierderea tecii de mielină sub acțiunea toxinei difterice sau în cazul sclerozei multiple duce la scăderea vitezei de propagare sau chiar pierderea capacității de conducere.

3. Viteza de conducere a influxului nervos. Tipuri de fibre

Viteza de conducere a influxului nervos variază de la o fibră la alta, în funcție de caracteristicile sale morfofuncționale. Rezumînd cele expuse mai sus, rezultă că dintre aceste caracteristici, mai importante sînt următoarele :

- prezența tecii de mielină : care mărește cu mult

viteza de conducere;

- diametrul fibrei : între diametrul fibrei şi viteza de conducere există un raport constant pentru acelaşi tip de fibră şi aceeaşi specie (6-7 pentru mamifere) ;

- lungimea internodului: este direct proporţională cu viteza de conducere. Intrucît această lungime este condiţionată de diametrul fibrei şi în această relaţie se regăseşte raportul diametru/viteză deja discutat.

Legarea vitezei de conducere de caracteristicile structurale a permis clasificarea fibrelor nervoase prezentată în tabelul alăturat.

S-au descris şi alte deosebiri între diferitele tipuri de fibre. Astfel fibrele A şi B sînt mielinizate spre deosebire de tipul C. Fibrele B, ce nu pot fi bine diferenţiate de fibrele A delta, nu au postpotenţial negativ şi în schimb au un postpotenţial pozitiv amplu care, prin hiperpolarizare, le reduce excitabilitatea. Diferenţe similare există între fibrele sC şi dr C.

Clasificarea funcţională a fibrelor nervoase
(după Eslanger şi Ganer)

Tipuri de fibră		Diametru (microni)	Viteză de conducere	Funcţie
A	alfa	10-20	60-120	Fibre motorii şi aferente ale fusului muscular (propriocepţie).
	beta	7-15	40-90	Fibre de la receptori tactili cutanaţi (atingere,presiune)
	gama	4-8	30-45	Fibre eferente intrafusale musculare
	delta	2,5-5	15-25	Fibre de la receptori termici şi nociceptivi
B		1-3	3-15	Fibre preganglionare
C	sC	0,3-1,5	0,7-2,3	Fibre eferente postganglionare simpatice.
	dr.C	0,3-15	0,6-2,0	Fibre eferente din rădăcina dorsală.

4. Potenţialul de acţiune compus în trunchiurile nervoase (Electronervograma)

Stimularea supraliminară simultană a tuturor fibrelor dintr-un trunchi nervos permite înregistrarea cu electrozi extracelulari a unui potenţial de acţiune global cu aspect complex denumit potenţial de acţiune compus. Pe măsură ce distanţa dintre locul stimulării şi locul înregistrării creşte, se pot observa tot mai distinct o serie de componente, fiecare reprezentînd transmiterea potenţialului de acţiune prin grupuri de fibre cu viteze de conducere diferite (fig.65). La distanţe mari, utilizînd diferenţele

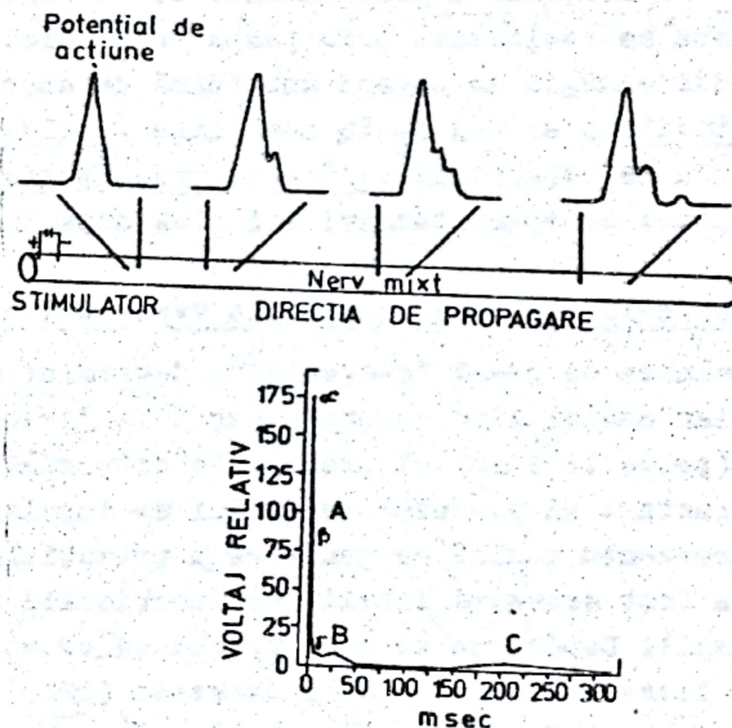


Fig.65 - Potenţialul de acţiune compus înregistrat pe un trunchi nervos la diferite distanţe de zona de stimulare (înregistrări desfăşurate - sus). In partea de jos, electronervograma unui trunchi nervos complex în desfăşurare normală.

de prag de excitaţie dintre diferitele tipuri de fibre, se pot separa complet şi eticheta componentele acestui potenţial. Se poate stabili astfel existenţa şi funcţionalitatea diferitelor tipuri de fibre în trunchiul nervos investigat.

e.) Fenomene metabolice ce însoțesc activitatea de conducere în fibra nervoasă

Metabolismul de repaus al fibrei nervoase mielinizate este predominent aerob și furnizează cele 1,2 cal/g/h necesare întreținerii. La intrarea sa în activitate, consumul energetic crește cu 5o %. In nervii amielinici consumul este de 3 ori mai mare. Substanța neuronală din creier consumă de 3-1o ori mai mult oxigen. In hipoxie prelungită conducerea încetează, datorită acumulării de acid lactic. Fibrele de tip B și A sînt cele mai sensibile.

Energia, obținută pe căile metabolice obișnuite, din ATP și creatinfosfat resintetizate prin glicoliză, se utilizează în bună parte pentru menținerea gradientelor de concentrație ionică normale. Aceasta se realizează prin pompa metabolică de Na^{+}-K^{+}. O bună parte din energie se degajă sub formă de energie calorică. Căldura de activitate se degajă în două faze : căldura inițială (1 % din căldura de repaus) și căldura de restituție (3o % din căldura de repaus) ce apare tardiv, mai ales după încetarea stimulării.

f) Oboseala nervoasă. Inhibiția Vvedenski

Stimularea de joasă frecvență nu determină modificari ale conducerii chiar atunci cînd se prelungește pe durate de ore. Frecvențele mari (peste 1ooo Hz) și prelungite determină creșteri ale perioadei refractare și scăderea numărului de impulsuri generate și conduse. Frecvența maximă de generare a potențialelor de acțiune într-un nerv a fost denumită labilitate funcțională a nervului în cauză (Vvedenski). Depășirea acestei frecvențe de stimulare duce la apariția unor blocaje ale conducerii nervoase (1/2, 1/3, 1/4 etc) iar la anumite valori foarte mari poate apare un blocaj total pe toată perioada stimulării (fenomenul Vvedenski de inhibiție prin excitație supraliminară).

III. SINAPSELE

Sinapsa este regiunea de contact neuro-neuronală sau neuro-efectoare (mușchi,glandă) la nivelul căreia există diferențieri morfofuncționale ce determină excitația sau inhibiția elementului postsinaptic atunci cînd neuronul presinaptic intră în activitate. Transmiterea se realizează cel mai frecvent prin mediatori chimici (sinapse chimice) și mai rar electric (sinapse electrice).

A. Caracterele morfologice generale ale sinapselor cu transmitere chimică (fig.66)

Orice sinapsă este alcătuită dintr-o regiune presinaptică și postsinaptică separate printr-un spațiu sinaptic. Prima descriere electronoptică se datorează lui Palade și Palay (1954).

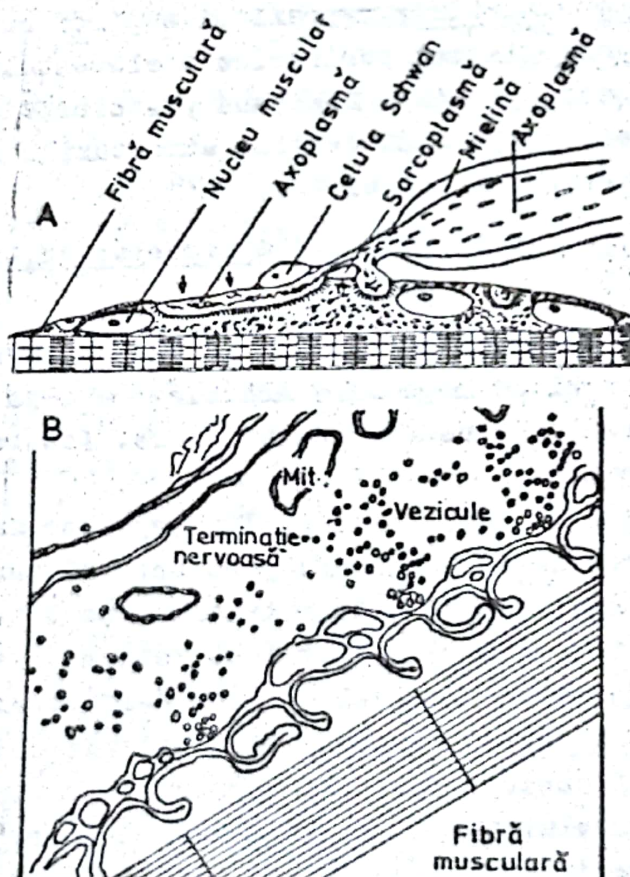


Fig.66 - Joncțiunea neuromusculară

Regiunea presinaptică: este reprezentată de terminaţia butonată a axonului ce stabileşte contactul sinaptic. Butonul terminal conţine citoplasmă, un număr variabil de mitocondrii (4-9), veziculele sinaptice şi este limitat de o membrană.

Veziculele sinaptice reprezintă elementul caracteristic al regiunii presinaptice. Importantă modalitate de stocare a substanţelor mediatoare, ele derivă din reticulul endoplasmatic. Forma, densitatea şi dimensiunile acestor vezicule variază în funcţie de mediatorul conţinut.

Spaţiul sinaptic: este spaţiul de 200 Å cuprins între cele două membrane pre- şi postsinaptică. La nivelul său s-au pus în evidenţă filamente cu orientare transversală ce asigură adezivitatea regiunii sinaptice şi ar putea reprezenta un sistem de ghidaje, pentru moleculele de mediator care îl traversează.

Regiunea post sinaptică: reprezintă o porţiune diferenţiată a membranei şi citoplasmei periferice a elementului postsinaptic (neuron, muşchi, glandă). Membrana postsinaptică este în general mai densă electronoptic şi conţine structurile receptoare caracteristice mediatorului folosit.

B. Caracterele funcţionale ale sinapselor cu transmitere chimică

Sinapsele cu transmitere chimică au cîteva caracteristici funcţionale care, alături de aspectele morfologice deja enunţate, reprezintă un criteriu important de identificare. Aceste caracteristici sînt următoarele :

Unidirecţionalitatea: la nivelul sinapselor mediatorul poate fi eliberat exclusiv din regiunea presinaptică care îl conţine şi determină efectele sale doar la nivel postsinaptic unde există receptorii specifici. Acest fapt determină sensul de circulaţie în întreaga reţea neuronală şi neuro-efectoare.

Intîrzierea sinaptică: etapele transmiterii chimice presupun o latenţă semnificativă. Datorită acestui fapt, între momentul depolarizării butonului terminal şi momentul apariţiei activităţii postsinaptice se interpune un interval de 0,5-1,0 msec (în medie) ce reduce considerabil viteza de conducere în reţelele multineuronale.

Potenţarea posttetanică: creşterea frecvenţei de stimulare a terminaţiei nervoase presinaptice determină o creştere a cantităţii de mediator eliberată în spaţiul sinaptic la fiecare stimul.

Fatigabilitatea: stimularea prelungită şi cu frecvenţă mare determină epuizarea rezervelor de mediator din butonul terminal şi blocarea transmiterii sinaptice. In acest mod sinapsele acţionează ca un filtru ce nu lasă frecvenţele mari de stimulare să progreseze în reţeaua neuronală. Dacă la această fatigabilitate se adaugă susceptibilitatea deosebită a sinapsei la acţiunile factorilor fizici, chimici, toxici şi farmacologici este lesne de înţeles de ce formaţiunea sinaptică este adesea considerată ca cea mai semnificativă verigă elementară pentru funcţia nervoasă centrală şi periferică.

Inexcitabilitatea electrică a membranei postsinaptice: reprezintă ultimul criteriu funcţional important în recunoaşterea sinapselor. Mecanismele ionice ale potenţialului de acţiune nu pot fi declanşate ca în restul memnranelor excitabile prin stimulare electrică. Ele sînt condiţionate de apariţia în zonă a mediatorului chimic ce interacţionează cu structurile moleculare specifice denumite receptori.

C. Tipuri de sinapse cu transmitere chimică(fig.67)

1. Sinapsele axo-dendritice reprezintă cel mai răspîndit tip de sinapsă din regnul animal. S-au descris variate modalităţi de conexiuni de acest tip din care vom cita : sinapsele de contact lateral, prin interdigitaţie prin fibre "căţărătoare", în unghi drept etc.

2. Sinapsele axo-somatice pot fi sinapse în "coş" sau "calice" sau sinapse prin buton terminal.

3. Sinapse axo-axonice: au fost descrise recent în sistemul nervos al vertebratelor (substanţa reticulată, măduvă, talamus etc.).

4. Joncţiunea neuromusculară: caracteristică musculaturii striate, reprezintă cel mai bine cunoscut model de sinapsă cu transmitere chimică (fig.66).

5. Sinapsele neuromusculare din musculatura netedă.Spre

deosebire de sinapsele din musculatura scheletică striată, aceste sinapse vegetative se realizează prin contact lateral. Axonul vegetativ prezintă din loc în loc, pe parcursul său, dilatații ce conțin vezicule sinaptice. La nivelul acestor dilatații se stabilesc contactele sinaptice cu fibrele musculare netede.

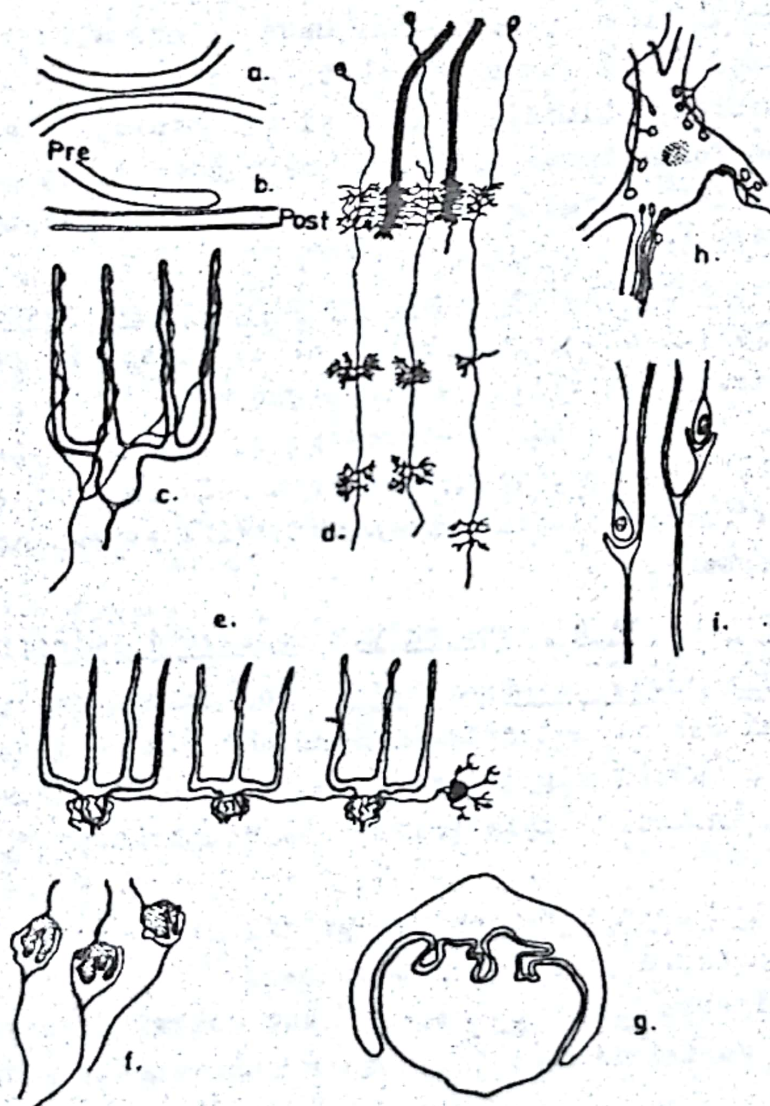


Fig.67 - Tipuri de sinapse. a- axo-axonică "în trecere", b -axo-axonică "terminală"; c -axo-dendritică cerebeloasă prin fibre "cățărătoare"; d -axo-dendritică prin interdigitație; e,f - axo-somatică "în coșuleț"; g,i -axo-somatică "în calice"; h -axo-somatice pe motoneuron medular.

D. Etapele fundamentale ale transmiterii sinaptice

Mecanismul transmiterii chimice a fost examinat şi descris în detaliu la nivelul joncţiunii neuromusculare, una dintre cele mai abordabile şi elementare sinapse. Etapele transmiterii, aşa cum au fost observate la nivelul acestei structuri, sînt în linii mari extrapolabile şi pentru restul sinapselor centrale şi periferice. Diferenţele inerente sesizate pînă în prezent nu par totuşi a fi de ordin fundamental. Rezumînd aceste date se poate afirma că transmiterea sinaptică este constituită dintr-o secvenţă de evenimente a căror desfaşurare ar fi următoarea :

1. Sinteza mediatorului : procesul biochimic de sinteză al substanţei mediatoare, cu toate particularităţile specifice, are loc atît la nivelul somei neuronale cît şi la nivelul terminaţiei nervoase. Ambele zone de sinteză sînt prevăzute cu echipamentul enzimatic necesar. Mediatorul chimic produs la distanţă, în corpul neuronal, este transportat pînă la nivelul terminaţiei prin fluxul axonal descendent deja menţionat anterior.

2. Stocarea mediatorului : este procesul prin care se crează rezervele presinaptice de substanţă necesare pentru momentul în care trenul de stimuli presinaptici va determina eliberarea într-un ritm mult mai mare decît cel de sinteză. Sediul stocării este astăzi mult controversat. Pînă nu de mult se considera că veziculele sinaptice ar reprezenta sediul unic al stocurilor presinaptice de mediator. Excesul de mediator ce nu putea fi stocat în vezicule se considera că ar fi hidrolizat de enzimele specifice din citoplasmă (acetilcolinesteraza - AChE - pentru acetilcolină, carboximetiltransferaza - COMT - şi monoaminoxidaza MAO - pentru catecholamine). Cercetări recente pe sinapsa gigantă din organul electric al unor peşti au dus la găsirea unor stocuri citoplasmatice de mediator protejate de acţiunea enzimelor amintite. Se ştie că stocurile de mediator sînt compartimentate. Se descrie astfel un compartiment stabil (de "depozit") ce cuprinde mediatorul de rezervă ce se eliberează mai tîrziu în cursul stimulării. Al doilea compartiment ar fi reprezentat de compartimentul labil, conţinînd mediatorul imediat disponibil în momentul stimulării (fig.68).

3. Eliberarea mediatorului: este procesul prin care sub-

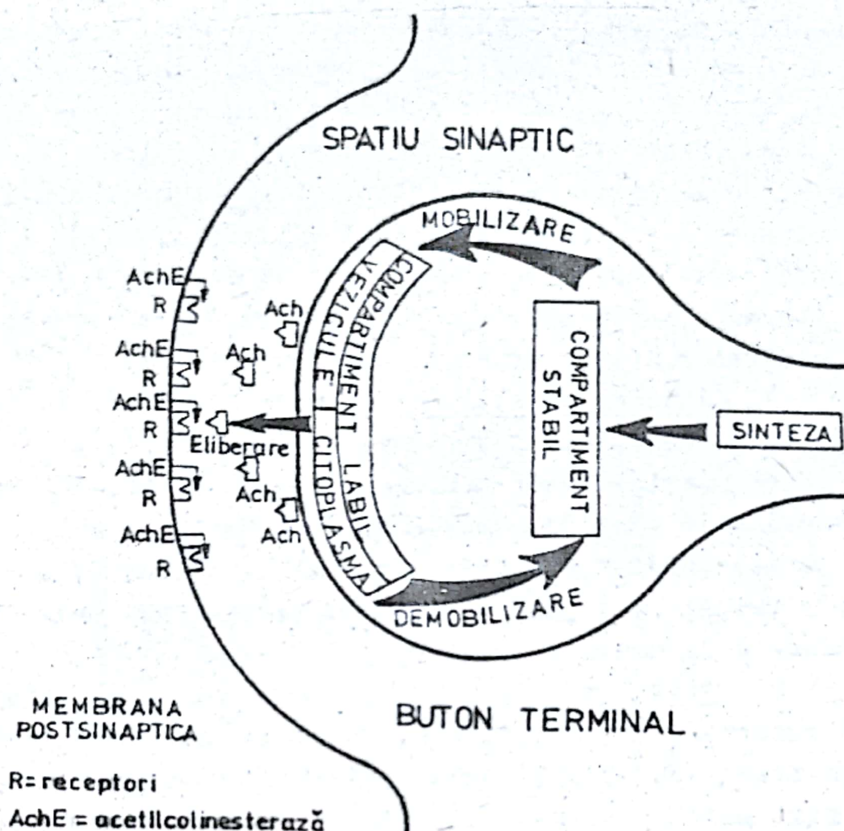
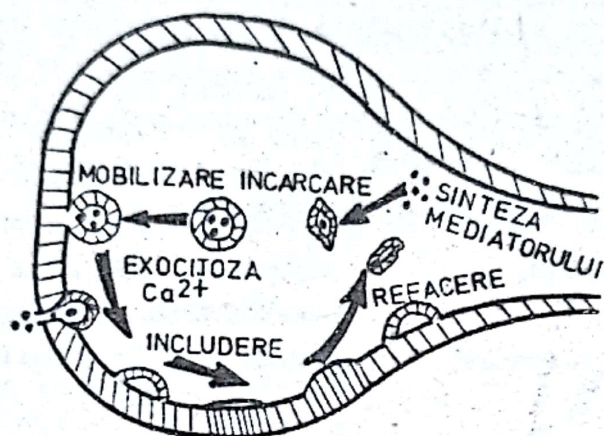


Fig.68 - Reprezentare schematică a etapelor transmiterii sinaptice.

stanţa chimică mediatoare ajunge în spaţiul sinaptic. Acest proces este asimilat adesea cu un fenomen de neurosecreţie explozivă declanşat de apariţia potenţialului de acţiune la nivelul membranei. Depolarizarea membranei butonului terminal determină în afara pătrunderii Na^+ şi un influx masiv de Ca^{++}. Acest influx de Ca^{++} ar reprezenta mecanismul de cuplare a potenţialului de acţiune cu secreţia mediatorului. (Douglas şi Poisner 1962). Ionii de calciu liberi din citoplasmă ar determina labilizarea mediatorului din depozitele imediat disponibile. Fixîndu-se pe ATP-ul din membrana veziculară, ionul ar determina modificări de conformaţie echivalînd cu adeziunea veziculei de zona de eliberare, spargerea membranei şi contracţie urmate de expulzia conţinutului în spaţiul sinaptic. După goli-

rea conţinutului vezicular prin exocitoză membrana acesteia ar fi incorporată în structura membranei presinaptice din care ulterior s-ar forma noi vezicule care se încarcă cu mediator (fig.69).



IPOTEZA RECICLARII VEZICULARE

Fig.69 - Ipoteza reciclării veziculare

Conform teoriei cuantice (Katz, Miledi 1954), eliberarea mediatorului s-ar realiza în pachete moleculare egale între ele numite cuante. In repaus cuantele se eliberează una cîte una, cu frecvenţă scăzută. In momentul apariţiei potenţialul de acţiune în teritoriul presinaptic, frecvenţa de descărcare a cuantelor de mediator creşte atît de mult încît, prin sumare, ele determină apariţia potenţialelor postsinaptice ce se pot propaga. O singură descărcare va conţine în condiţii normale peste 15o cuante eliberate simultan.

4. <u>Traversarea spaţiului sinaptic</u>: cuantele de mediator eliberate în spaţiul sinaptic îl traversează prin mişcare browniană tinzînd să ajungă la membrana postsinaptică.

5. <u>Acţiunea postsinaptică a mediatorului</u>: ajuns la nivelul membranei postsinaptice, mediatorul îşi exercită acţiunea prin cuplarea cu receptorii specifici. Aceşti receptori, incluşi în structura membranei postsinaptice, reprezintă molecule a căror conformaţie stereochimică le permite să intre în interacţiune specifică cu molecula de mediator. Apariţia complexului mediator-receptor determină modificări în structura membranei postsinaptice. Aceste transconformări reversibile au drept consecinţă modificările de

permeabilitate ce stau la baza răspunsului postsinaptic (vezi mai jos).

6. Inactivarea mediatorului: este procesul prin care se realizează scoaterea din circulaţie a mediatorului eliberat, în vederea reluării ciclului la stimulul următor. Viteza deosebit de mare cu care se realizează acest proces presupune existenţa unor mecanisme multiple (fig.70). Acestea sînt :

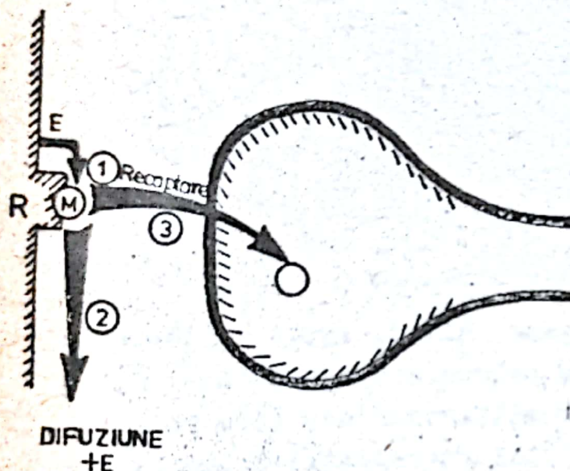


Fig.70
Inactivarea mediatorului prin: 1-hidroliză enzimatică (E) la nivelul membranei postsinaptice; 2-difuziune în spaţiul extrasinaptic şi inactivare prin enzime circulante sau tisulare; 3- recaptare în structura presinaptică pentru reutilizare

- Inactivarea postsinaptică: realizată cu ajutorul enzimelor hidrolizante din membrana postsinaptică. Aceste enzime, plasate frecvent în imediata apropiere a receptorilor, desfac complexul mediator-receptor pe măsură ce acesta se formează.

- Captarea postsinaptică: o parte din mediatorul ce nu a fost fixat pe receptori este captat de structura postsinaptică şi trecut în citoplasma acesteia unde este inactivat.

- Difuzia extrasinaptică: o parte din mediatorul eliberat difuzează în spaţiul extracelular unde este inactivat de enzimele hidrolizante cu sediu extracelular sau captat de celulele extrasinaptice (nevroglii, celule musculare, celule sanguine etc.).

- Recaptarea: elementul nervos presinaptic captează o parte din mediatorul eliberat în vederea reutilizării sale.

E. MEDIATORII CHIMICI (DATE GENERALE)

Ideia transmisiei chimice nu este de dată recentă.Confir-

marea ei este legată de cercetările lui Loewi (1921-1926) ce au urmat unui lung de şir de încercări anterioare. Pentru ca o substanţă să fie considerată a reprezenta un mediator sinaptic este necesar ca ea să îndeplinească o serie de condiţii formulate de Paton (1958) şi Curtis (1963):

- să existe ca atare sau sub formă de precursor în teritoriul presinaptic;
- enzimele de sinteză să existe în acelaşi teritoriu;
- sistemul enzimatic de inactivare să fie prezent în teritoriul sinaptic;
- stimularea terminaţiei nervoase presinaptice să determine eliberarea în cantităţi suficiente a acestei substanţe;
- aplicarea substanţei la nivelul membranei postsinaptice să determine aceleaşi efecte cu stimularea presinaptică;
- sinapsa şi substanţa mediatoare să aibă acelaşi comportament în prezenţa diverşilor agenţi farmacologici.

Dacă pentru principalii mediatori (acetilcolina şi noradrenalina) aceste condiţii sînt satisfăcute, există o serie de substanţe candidate la acest titlu a căror includere pe lista mediatorilor chimici ai influxului nervos aşteaptă încă o confirmare definitivă. Este vorba despre : dopamină, serotonină, histamină, acidul gama-amino-butiric (GABA), unii aminoacizi (glicină, taurină) precum şi o serie de peptide făcînd parte din categoria hormonilor locali (angiotensină, plasmakinine, etc.). In cele ce urmează vor fi prezentate unele date sumare privind sinteza, modul de acţiune şi inactivarea celor mai unanim acceptate substanţe mediatoare.

1. <u>ACETILCOLINA</u>: este primul mediator chimic recunoscut ca atare.

a) <u>Distribuţie</u> : Din categoria sinapselor colinergice fac parte : sinapsa neuromusculară (placa motorie), sinapsele efectoare (postganglionare) ale sistemului nervos parasimpatic (musculatura netedă, glande), sinapsele preganglionare din ganglionii parasimpatici dar şi simpatici. In sistemul nervos central există structuri şi circuite colinergice ce includ zone întinse din scoarţa cerebrală, hipotalamus, talamus, hipocamp, nucleii bazali, cere-

bel etc.

b) Sinteza acetilcolinei: Are loc atît în pericarion cît şi în butonii terminali respectînd următoarea secvenţă :

1. Acetat activ $\xrightarrow{\text{Acetilkinază}}$ AcCoA
2. Ac-CoA + colină $\xrightarrow{\text{Colinacetilază}}$ Acetilcolină + CoA

c) Inactivarea acetilcolinei: se face predominent pe cale enzimatică cu participarea enzimei specifice, acetilcolinesteraza (AChE). Enzima se concentrează mai ales la nivelul membranei postsinaptice, în imediata apropiere a receptorilor colinergici. Cantităţi semnificative apar însă şi în citoplasma structurii presinaptice, în celulele gliale şi diverse ţesuturi. In sînge, ficat şi alte organe există şi aşa zisa pseudocolinesterază, capabilă să scindeze alţi esteri de colină (butiril colina).

d) Acţiunea postsinaptică a acetilcolinei: S-au descris două tipuri de receptori la acetilcolină: receptorii muscarinici (M) şi receptorii nicotinici (N). Avînd două grupări active, acetilcolina este capabilă să intre în interacţiune alosterică cu ambele categorii de receptori, determinînd acţiuni diferite în funcţie de gruparea interesată. Aceste grupări sînt similare cu cele ale muscarinei şi respectiv nicotinei de unde şi denumirea receptorilor.

Receptorii de tip M se întîlnesc în sinapsele parasimpatice periferice din cord, iris, tubul digestiv, căile biliare şi urinare, musculatura uterină şi tubară, musculatura căilor respiratorii, glandele exocrine. Astfel de receptori au fost găsiţi şi în sinapsele preganglionare din ganglionii simpatici şi medulosuprarenală (unde predomină însă receptorii N) precum şi în majoritatea sinapselor colinergice centrale.

Cuplarea alosterică a acetilcolinei cu aceşti receptori determină în majoritatea structurilor inclusiv sistemul nervos central efecte depolarizante, excitatoare. Excepţie face musculatura cardiacă şi unii neuroni centrali unde apar fenomene de hiperpolarizare şi inhibiţie. Caracterizaţi prin afinitatea pentru muscarină, aceşti receptori M sînt blocaţi de atropină.

Receptorii de tip N se întîlnesc în joncţiunea neuromusculară (placa motorie), în sinapsele preganglionare din gan-

glionii simpatici, medulosuprarenală precum şi în sistemul nervos central (celulele Renshaw din măduvă, neuronii hipotalamici etc.). Prin cuplarea alosterică cu aceşti receptori acetilcolina determină exclusiv depolarizare şi inițierea potențialului de acțiune cu efectele sale specifice (contracția musculaturii scheletice, descărcarea de noradrenalină şi adrenalină, potențiale de acțiune). Avînd afinitate pentru nicotină, receptorii de tip N sînt blocați de curara (d-tubocurarină) şi hexametoniu (ganglioplegic).

2. MEDIATIA ADRENERGICA : sub acest generic se vor detalia proprietățile neurotransmițătoare caracteristice unui număr de trei amine biogene (catecolamine) strîns legate între ele în ceea ce priveşte sinteza, inactivarea, acțiunile sinaptice şi caracteristicile farmacologice. Aceste amine sînt : adrenalina, noradrenalina şi dopamina. De fapt doar noradrenalina şi dopamina sînt mediatori sinaptici cu reală semnificație funcțională. Adrenalina este componentul esențial al secreției hormonale medulo-suprarenale. Reprezentarea sa în substanța mediatoare eliberată de terminațiile nervoase adrenergice (simpatină) este minoră.

a) Distribuție : Noradrenalina este mediatorul terminațiilor nervoase vegetative postganglionare simpatice prezente la nivelul tuturor efectorilor vegetativi periferici (muşchi netezi, glande). La nivelul central, cel mai bogat în adrenalină este locul coeruleus care trimite prelungiri noradrenergice atît descendente (spre centrii vegetativi din bulb, coloana laterală) cît şi ascendente (spre hipotalamus, cerebel, sistemul limbic şi neocortex).

Dopamina este reprezentată mai ales la nivel central. La periferie, ea a putut fi găsită doar în unele teritorii de inervație simpatică (plămîn, intestin, interneuronii din ganglionii simpatici). Majoritatea dopaminei cerebrale a fost găsită în nucleii bazali, în căile nigro-striate şi mezencefalo-limbice. Spolierea de mediator a acestor zone afectează grav căile motorii extrapiramidale determinînd apariția bolii Parkinson. Există un important sistem dopaminergic tubero-infundibular implicat în

sinteza şi eliberarea neurosecreţiilor hipotalamice.

b) Sinteza catecolaminelor: Etapele biosintezei catecolaminelor din precursorii fenilalanină şi l-tirozină sînt prezentate în schema alăturata (fig.71). Etapa limitantă principală a procesului se situează la nivelul tirozin hidroxilazei.

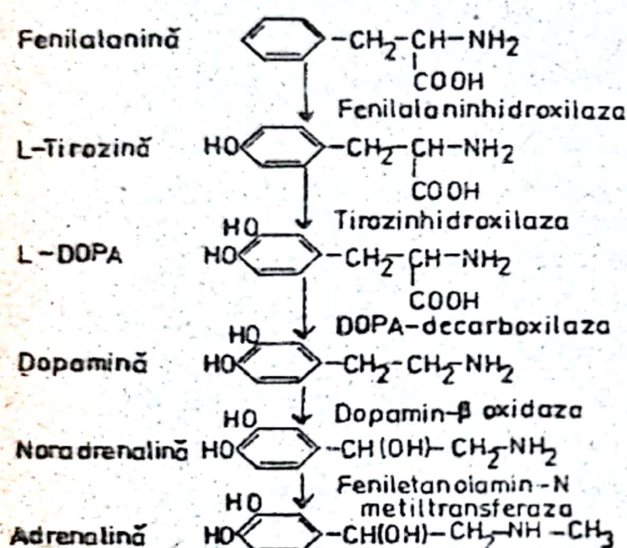


Fig.71 - Sinteza catecolaminelor

C) Inactivarea catecolaminelor se realizează predominent pe cale enzimatică (fig.72). Două enzime sînt implicate în acest proces: monoaminoxidaza (MAO) şi catecol-oximetiltransferaza (COMT). In timp ce MAO are o localizare predominant mitocondrială, COMT se găseşte liberă în citoplasmă de unde este uşor eliberată în

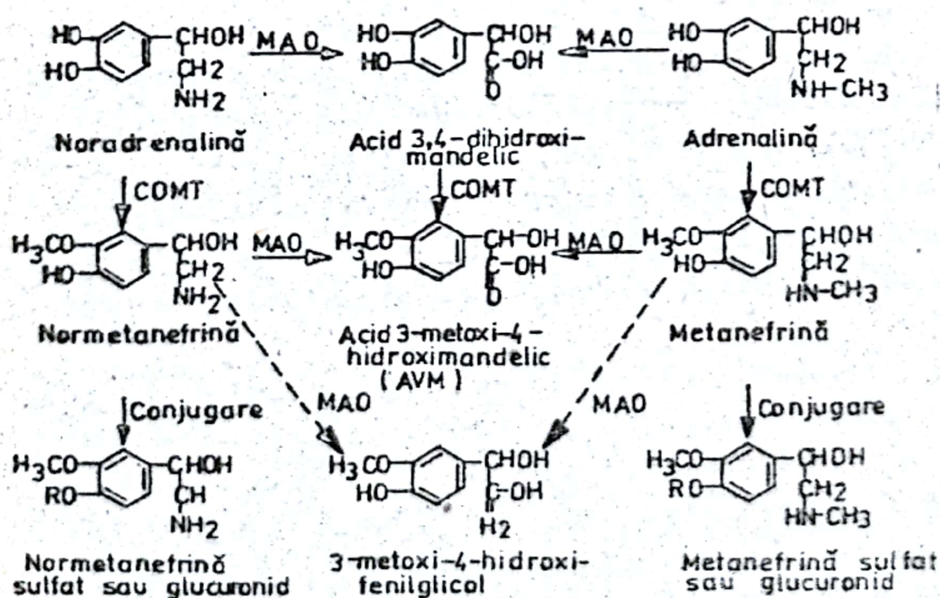


Fig.72 - Căile inactivării catecolaminelor

spaţiul extracelular.

d) Acţiunea postsinaptică a catecolaminelor : ca şi în cazul acetilcolinei, catecolaminele au acţiuni diferite în funcţie de tipul receptorilor din structura-ţintă. S-au descris (Ahlquist 1948) două tipuri de receptori adrenergici. Receptorii de tip alfa sînt responsabili de reacţiile postsinaptice cu caracter excitator în timp ce receptorii de tip beta sînt consideraţi a genera în teritoriul postsinaptic reacţii de tip inhibitor precum şi modificări metabolice. In timp ce noradrenalina este un mediator predominent alfa-adrenergic, adrenalina şi dopamina sînt atît alfa - cît şi beta -adrenergice. Dopamina acţionează şi asupra unor receptori specific dopaminergici.

Acţiunile periferice ale catecolaminelor în funcţie de tipul de receptor sînt prezentate în tabelul alăturat.

Efecte alfa- şi beta-adrenergice periferice

Organ	Acţiuni	Receptor	Obs.
Vase sanguine mari	vasoconstricţie	alfa	In vasele din muşchi predomină receptorii beta.
Vase din muşchiul scheletic	vasodilataţie	beta	
Vase coronare	vasodilataţie	beta	
Vase din alte organe (creier, ficat, mucoase, rinichi, mezenter)	vasoconstricţie	alfa	Beta-receptori puţini
Vene	venoconstricţie	alfa	-
Cord	tahicardie, inotropism şi dromotropism +, intensificarea metabolismului cardiac, efect batmotrop +	beta	Se pare că nu există receptori alfa
Capsula splenică	contracţie	alfa	-
Bronhii	relaxare	beta	-
Intestin	relaxare	alfa şi beta	-
Muşchi dilatator al irisului	midriază (contracţie)	alfa	-
Vezica urinară	relaxare	alfa şi beta	-

Organ	Acţiuni	Receptor	Obs.
Ureter	contracţie	alfa	-
Uter	contracţie	alfa	Răspunsul depinde de contextul endocrin
	relaxare	beta	-
Glande sudoripare	secreţie	alfa	-
Muşchii striaţi	favorizarea contracţiei şi tremor	beta	-
Glicogenoliză hepatică	hiperglicemie	beta	-
Glicogenoliză musculară	hiperlactacidemie	alfa sau beta	-
Tesut adipos	lipoliză creşterea AGL	beta	-
Metabolism g-ral	creşterea QO_2	beta	-
Pancreas endocrin	scăderea secreţiei de insulină	alfa	-
	creşterea secreţiei de insulină	beta	-
Epifiză	secreţie de melatonină	beta	-

Date recente au demonstrat faptul că beta receptorii pot fi clasificaţi în două subgrupe : - beta-1-receptori implicaţi în efectele cardiace, o parte din efectele intestinale şi acţiunea lipolitică ; - beta-2-receptorii responsabili de acţiunile vasculare, bronşice şi pe musculatura striată.

La nivel central mecanismele adrenergice par a fi implicate în starea de veghe şi somn, în reacţiile de apărare declanşate în formaţia reticulată ascendentă mezencefalo-diencefalică. Este cunoscută reacţia de "trezire" însoţită de convulsii şi tremor ce urmează administrării de catecolamine. Acţiunile dopaminergice sînt implicate în mecanismele extrapiramidale exercitînd efecte inhibitorii la nivelul nucleilor bazali şi excitatorii la nivelul căilor reticulo-spinale.

Rolul metabolic important jucat de beta-receptori a determinat aprofundarea mecanismelor declanşate de stimularea de tip

beta-adrenergic. In structura acestor receptori intră adenilciclaza a cărei activare determină formarea de AMP-ciclic. Exercitîndu-şi rolul de al II-lea mesager hormonal intracelular, cAMP determină modificările metabolice responsabile de răspunsul adesea complex al structurii postsinaptice. După unele date, şi în cazul receptorilor colinergici cuplarea cu mediatorul ar declanşa un mecanism similar. Prin activarea unei guanilciclaze s-ar determina producerea de cGMP răspunzător, cel puţin în parte, de unele efecte postsinaptice de natură colinergică.

3. SEROTONINA: 5-hidroxitriptamina (5-HT) este o amină biogenă ce reprezintă poate cel mai izbitor exemplu de hormon local implicat şi în procesele mediaţiei chimice ale influxului nervos.

a. Distribuţie: Aproximativ 90 % din serotonina aflată în organism se află la nivelul tubului digestiv, 8-9 % se găseşte în plachete, iar în sistemul nervos central doar 1-2 %. Tesuturile cele mai bogate în 5-HT sînt glanda pineală şi celulele enterocromafine din tubul digestiv. Rolul de mediator chimic pare a fi jucat doar la nivelul structurilor centrale unde există neuroni serotoninergici localizaţi în nuclei ce aparţin FR inhibitorii rombomezencefalice. De la nivelul lor pleacă atît căi serotoninergice ascendente spre talamus şi sistemul limbic, nucleul caudat aria postrema, scoarţă şi cerebel, cît şi descendente spre substanţa cenuşie din măduvă.

b. Sinteză : Rolul de precursor în sinteza serotoninei este jucat de triptofan. La nivelul pinealocitelor serotonina este utilizată ca precursor în sinteza melatoninei. Acèste căi sînt rezumate în figura alăturată (fig.73).

c. Inactivare : calea majoră de degradare a serotoninei este cea a desaminării oxidative catalizată de aceeaşi enzimă ca în cazul catecolaminelor (MAO). Catabolitul rezultat este 5-hidroxiindolacetaldehida ce poate fi ulterior oxidată la acidul 5-hidroxi-indolacetic (5 HIIA) sau redusă la 5-hidroxitriptofol.

d. Acţiunile serotoninei: In calitate de hormon local, produs în afara structurilor sinaptice, serotonina exercită o serie de acţiuni deja enumerate în alte capitole. La nivelul vase-

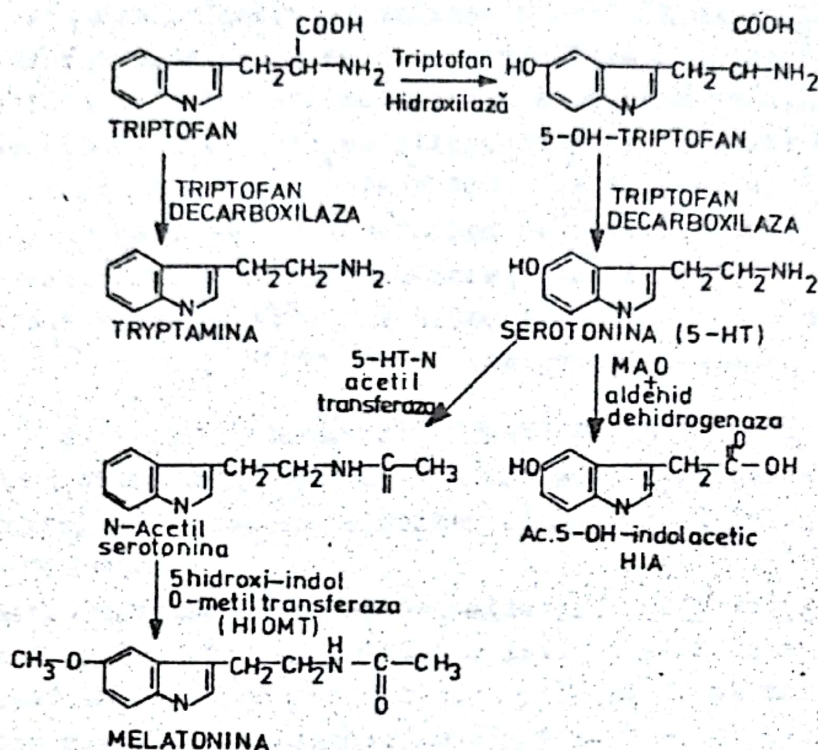


Fig.73 - Sinteza şi metabolismul serotoninei

lor de sînge serotonina exercită efecte vasoconstrictoare. Excepţie fac vasele din muşchii scheletici şi piele unde serotonina determină efecte dilatatoare. La nivelul tubului digestiv există receptori diferiţi ca localizare şi acţiune. Receptorii D, aflaţi la nivelul fibrelor musculare netede mediază efectele contracturante ale hormonului în timp ce receptorii M, localizaţi pe membrana celulelor ganglionare inhibitorii, determină efecte microlaxante. S-a descris şi o a treia categorie de receptori T. Efectele nervoase centrale ale serotoninei pot fi atribuite acţiunii sale sinaptice, de mediator chimic. In această calitate, serotonina determină scăderea frecvenţei de descărcare spontană în trunchiul cerebral, nucleii bazali şi scoarţă. Doar neuronii triptaminergici (serotoninergici) din sistemul limbic prezintă răspunsuri excitatoare. Mediaţia serotoninergică este astăzi implicată în funcţionarea circuitelor multineuronale responsabile de anumite activităţi nervos centrale. Astfel este cazul funcţiei de termoreglare în cadrul

13 aminoacizi.

a. Distribuţie: polipeptidul a fost găsit în toate straturile peretelui intestinal precum şi în numeroase structuri nervoase periferice (nervi şi ganglioni) şi centrale,(substanţa neagră, planşeul ventriculului IV, mezencefal, hipotalamus, nucleul caudat şi talamus). In măduvă, rădăcinile dorsale conţin de le ori mai multă substanţă P decît rădăcinile ventrale.

b. Acţiune:substanţa are acţiune contracturantă pe musculatura netedă dar şi o acţiune vasodilatatoare. Stimularea retinei determină eliberarea sinaptică a acestui polipeptid. Acţiunea neurală este de tip depolarizant, excitator. Substanţa P ar exercita şi un rol trofic fiind implicată, alături de o proteină numită factor de creştere nervoasă, în diferenţierea şi regenerarea neuronală.

8. ALTE PEPTIDE CU ROL PREDOMINENT MODULATOR LA NIVEL SINAPTIC

Cercetări recente au pus în discuţie rolul jucat de o serie de polipeptide în funcţia sinaptică a unor structuri nervoase. Dintre aceste peptide unele sînt deja cunoscute pentru rolul de hormoni locali jucat în numeroase ţesuturi. Din această categorie fac parte plasmakininele şi angiotensina,deja descrise în alte capitole. Astfel, neurokinina înrudită cu bradikinina este considerată mediatorul principal al durerii şi are unele efecte nervos centrale. Angiotensina sintetizată la nivelul neuronilor centrali a fost implicată într-o serie de mecanisme neuro-endocrine centrale cum ar fi geneza unor ritmuri nictemerale, neurosecreţia şi facilitarea transmiterii sinaptice adrenergice, apariţia senzaţiei de sete, reglarea echilibrului hidroelectrolitic cerebral. Este mult discutată astăzi şi prezenţa altor polipeptide specific cerebrale cu rol sinaptic modulator şi neurosecretor (neurofizine).

căreia serotonina declanşează hipertermia. Serotonina centrală este implicată şi în funcţia de percepţie senzorială ca factor limitant al intensităţii percepţiei stimulilor şi a reacţiei motorii corespunzătoare. Unele substanţe halucinogene, cum ar fi acidul lisergic (LSD) sau tranchilizantele, interferează cu mediaţia serotoninergică. Serotonina este considerată un veritabil hormon al somnului. Această acţiune este potenţată de catecolamine.

4. HISTAMINA - ca şi serotonina, histamina reprezintă un hormon tisular rezultat din metabolismul local, care îşi exercită eventualele acţiuni de mediator chimic doar la nivelul anumitor terminaţii nervoase histaminergice.

a. Distribuţie: histamina se găseşte în marea majoritate a ţesuturilor. Concentraţiile maxime au fost găsite în piele, mucoasa gastro-intestinală, plămîni, mastocitele tisulare şi bazofilele circulante. La nivelul SNC s-au găsit neuroni histaminergici la nivelul hipotalamusului, cerebelului, rădăcinile posterioare ale măduvei. Anumite fibre postganglionare simpatice şi senzoriale sînt deosebit de bogate în histamină.

b. Sinteza: Histamina rezultă din decarboxilarea aminoacidului l-histidină (fig.59).

c. Inactivare: degradarea enzimatică are loc pe mai multe căi sub acţiunea unor enzime cum ar fi histamin-metil transferaza, histaminaza (deaminază) sau acetilaza (fig.74).

d. Acţiuni: Acţiunile generale realizate de histamină în calitate de hormon tisular local sînt multiple. Deosebit de semnificative în condiţii fiziologice ar fi : acţiunea vasodilatatoare şi hipotensivă şi funcţia gastrosecretoare. La aceste acţiuni se mai pot adăuga : venoconstricţia, bronhoconstricţia, stimularea motilităţii intestinale, creşterea permeabilităţii capilare etc. Detaliile acestor acţiuni au fost deja prezentate.

S-au descris două tipuri de receptori histaminergici: H_1 şi H_2. Receptorii de tipul H_1 sînt responsabili de efectele contracturante la nivel de musculatură netedă în timp ce receptorii H_2 determină răspunsul gastrosecretor şi cardioaccelerator. Ambele tipuri sînt reprezentate în teritoriul vascular. Fără să se excludă existenţa unor neuroni histaminergici se consideră în majori-

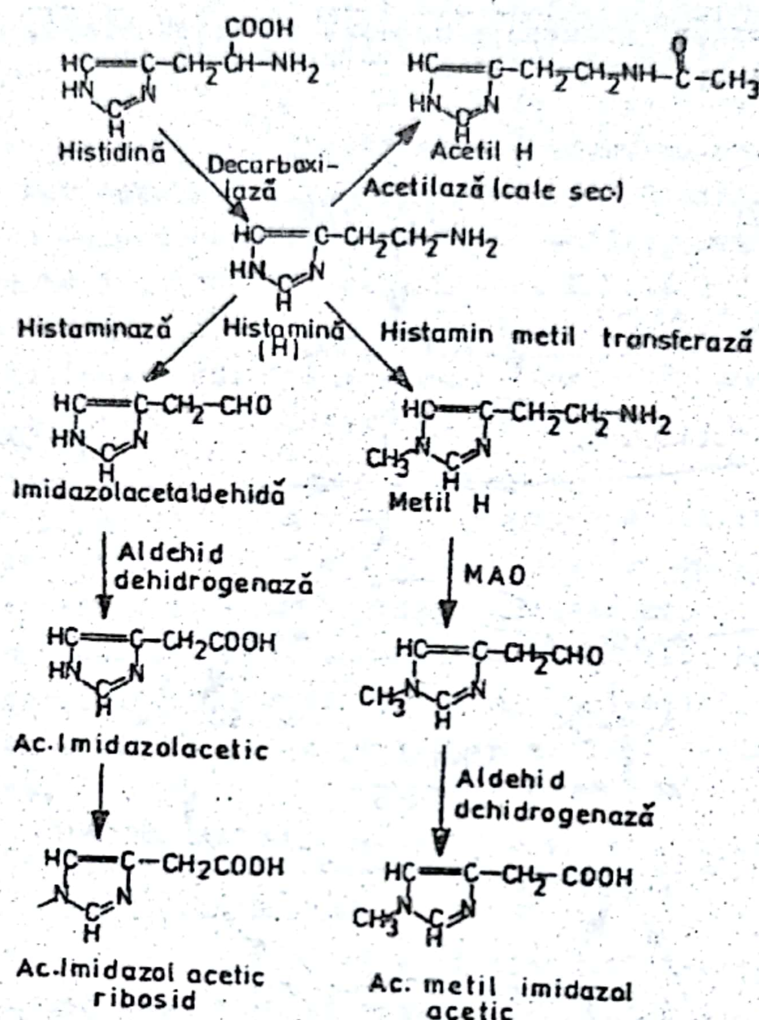


Fig. 74 - Sinteza şi metabolismul histaminei

tatea cazurilor că amina ar fi mai degrabă un modulator al transmiterii sinaptice şi nu un mediator propriu-zis. Histamina facilitează transmiterea ganglionară simpatică şi exercită efecte inhibitoare la nivel cortical. In localizările hipotalamice histamina ar putea fi implicată şi reglarea circulaţiei locale. Este discutată şi activitatea sa în calitate de mediator al durerii la nivelul terminaţiilor senzitive periferice.

5. ACIDUL GAMA-AMINO-BUTIRIC (GABA): este considerat a fi unul dintre cei mai probabili mediatori inhibitori centrali.

a. Distribuţie : Cele mai mari concentraţii de GABA au fost găsite în substanţa neagră, globus pallidus, hipotalamus,

nucleii cerebeleşi substanţa cenuşie periapeductală, nucleul caudat, talamusul medial.

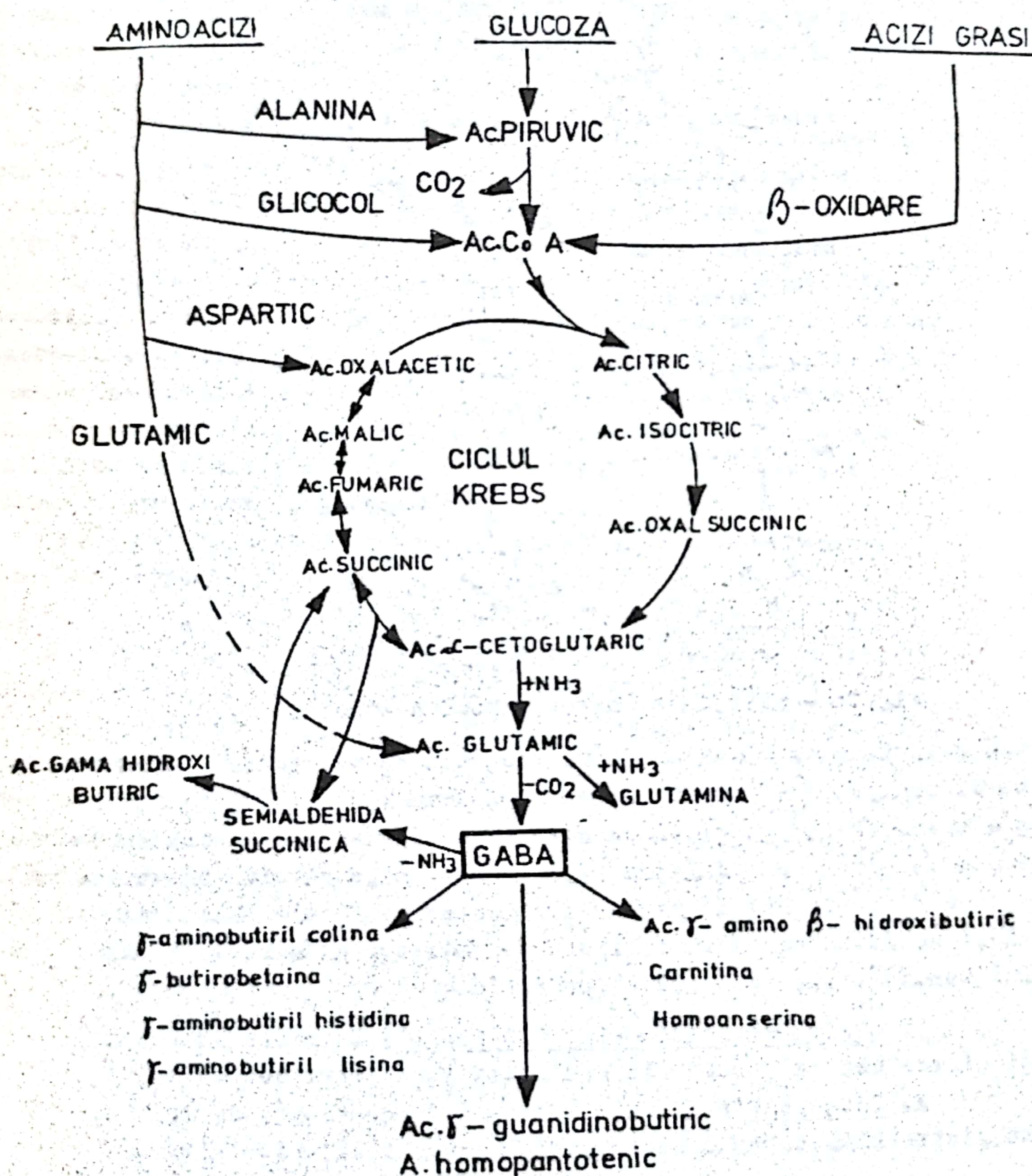


Fig. 75 – Metabolismul GABA

b. Sinteza: Acidul gama aminobutiric este un produs de decarboxilare a acidului glutamic strîns legat de metabolismul oxidativ al hidrocarbonatelor la nivel de sistem nervos central (fig.75).

c. Inactivare: Inactivarea produsului are loc prin transaminare sub acţiunea GABA-transaminazei. Semialdehida succinică rezultată este convertită printr-o dehidrogenare ulterioară în acid succinic intrînd în ciclul Krebs. Există numeroase căi alternative de degradare. Unii cataboliţi candidează chiar pentru situaţia de mediatori chimici centrali (gama-butyrobetaina, acidul gama-guanidinbutiric, homocarnosina, acetylcarnitina, carnitina etc.)(fig.75).

d. Acţiuni: GABA este considerat a determina efecte inhibitorii la nivelul scoarţei, a nucleului amigdalian şi caudat. Eliberat de axonii celulelor Purkinje ar determina inhibiţia neuronilor din nucleul Deiters. Acţionează la nivelul membranei postsinaptice determinînd hiperpolarizare şi potenţiale inhibitorii. Aminoacidul este considerat a participa şi la mecanismele inhibitoare medulare.

6. ALTI AMINOACIZI IMPLICATI IN TRANSMITEREA NERVOASA CENTRALA

Cercetări neurochimice şi electrofiziologice recente au permis evidenţierea rolului posibil inhibitor sau excitator jucat de unii aminoacizi găsiţi în ţesutul cerebro-spinal.

a. Aminoacizi cu rol inhibitor: din această categorie fac parte în afară de GABA, glicina, alanina, cistationina şi serina. Mai bine cunoscută este glicina care joacă rol inhibitor, hiperpolarizant asupra neuronilor motori şi interneuronilor medulari. Aminoacidul este lipsit de efecte corticale.

b. Aminoacizi cu rol excitator: sînt acidul glutamic şi aspartic. Fiind profund implicaţi în metabolismul intermediar al ţesutului nervos, rolul sinaptic jucat de aceşti aminoacizi este dificil de stabilit.

7. SUBSTANTA P : găsită de von Euler şi Gaddum (1931) în sistemul nervos şi intestin, substanţa P este un polipeptid cu

9. ROLUL NEUROMODULATOR AL PROSTAGLANDINELOR (PG)

Numeroasele funcţii de hormoni locali atribuite acestor acizi graşi nesaturaţi au fost deja discutate cu alte ocazii. Prostaglandinele E şi F au fost găsite în cantităţi semnificative şi în sistemul nervos central şi periferic. Eliberate spontan sau prin stimulare, ele provoacă efecte de tip inhibitor.

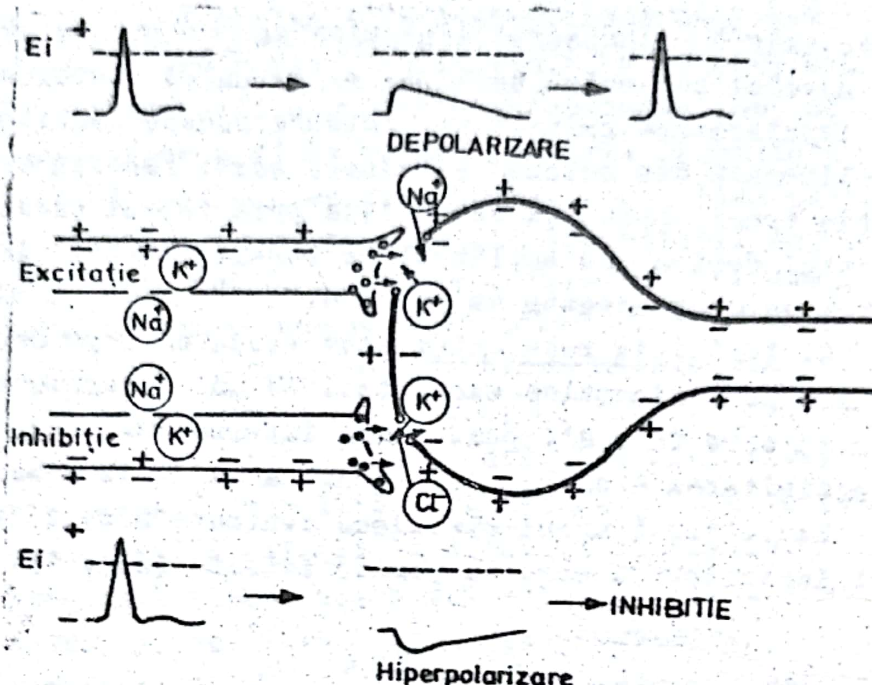
10. MEDIATIA PURINERGICA

O serie de derivaţi purinici de tipul ATP-ului, ADP-ului, AMP-ului, adenozinei, sînt astăzi implicaţi în unele mecanisme sinaptice. Se descriu terminaţii purinergice inhibitoare în tubul digestiv cu excepţia colonului unde aceleaşi terminaţii au efecte excitatoare similare cu cele din musculatura vezicii urinare. Compuşii purinici ar putea juca şi un rol blocant al transmiterii sinaptice centrale, avînd în vedere probabila implicare în mecanismele inducerii somnului. Alaturi de PGE, derivaţii purinici ar putea reprezenta o posibilitate de reglare prin conexiune inversă a cantităţii de mediator eliberat din terminaţiile colinergice şi adrenergice.

MODALITATILE RASPUNSULUI POSTSINAPTIC

In funcţie de natura mediatorului şi a receptorilor din membrana postsinaptică, stimularea presinaptică poate genera două tipuri de răspuns postsinaptic :

a. Potenţialul postsinaptic excitator (P.P.S.E.) : este un răspuns local de tip depolarizant determinat de creşterea generală a permeabilităţii la Na^+ şi K^+ (fig.76). Potenţialul de acţiune (PA), ca manifestare propagată, apare abia în momentul în care depolarizarea atinge valoarea prag necesară. In condiţii fiziologice capacitatea unui PPSE de a genera un PA depinde de plasarea sinapsei active pe suprafaţa neuronului. Se consideră că PPSE generat de o sinapsă nu declanşează un PA decît dacă reuşeşte să determine o depolarizare supraliminară a somei neuronale. Datorită distanţei mari la care se află, sinapsele axodendritice nu sînt capabile să inducă izolat PA (să pună în activitate întregul neuron). Ele pot modifica, prin propagare electrotonică, potenţialul de membrană din zonele alăturate, schimbînd astfel excitabilitatea la nivelul altor sinapse mai mult sau mai puţin apropiate. Excep-



F i g .76 - Mecanisme ionice ale potențialelor post-sinaptice excitatorii (PPSE) și inhibitorii (PPSI).

ție fac sinapsele de pe porțiunea inițială a dendritei.

Sinapsele axo-somatice ca și cele axo-axonale sînt capabile să genereze potențiale de acțiune propagate (denumite și spike-uri somato-dendritice). Cele mai bine plasate din acest punct de vedere sînt sinapsele din zona conului de emergență a axonului motor unde pragul de excitație este în general mai scăzut.

b. Potențialul postsinaptic inhibitor (PPSI): este o a doua modalitate de răspuns sinaptic în cursul căreia prin interacțiunea receptor-mediator are loc o creștere exclusivă a permeabilității postsinaptice pentru K^+ și Cl^- în timp ce permeabilitatea la Na^+ rămîne nemodificată. In acest mod apare o hiperpolarizare transzitorie. Prin propagare electrotonică, PPSI deprimă excitabilitatea zonelor din jur sau chiar a întregului neuron împiedecînd apariția PA sub efectul unor stimuli excitatori. Astfel de conexiuni reprezintă adevărate filtre ce modulează transmiterea în lanțurile neuronale.

c. Inhibiția presinaptică: In cazul unor sinapse axo-axona-

le excitatorii depolarizarea sinaptică se propagă electrotonic pînă la nivelul butonului terminal al axonului postsinaptic. Această depolarizare relativ persistentă reduce cantitatea de mediator eliberată din butonul terminal. Acest fenomen este denumit inhibiție presinaptică și se explică prin faptul că eliberarea mediatorului depinde de amplitudinea totală a depolarizării și bruschețea cu care aceasta se produce.

d. Inhibiția recurentă: este vorba de fapt despre inhibiția chimică post sinaptică exercitată de un interneuron asupra unui axon cu care face sinapsă. Acest interneuron este declanșat de însăși activitatea axonului ce urmează a fi inhibat sau a unui axon similar. Acești axoni stabilesc contacte sinaptice cu interneuronul inhibitor pe care îl pun în acțiune (fig.77).

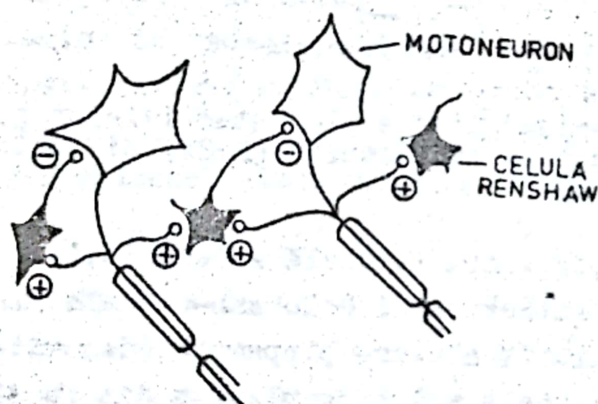


Fig. 77 - Inhibiția recurentă

In acest mod se realizează bucle de tipul conexiunii inverse ce controlează funcții nervoase importante (vezi datele privind circuitul stabilit prin neuronii Renshaw).

IV. PRINCIPII DE ORGANIZARE SI FUNCTIONARE SINAPTICA NEURONALA

A. ACTIVITATEA REFLEXA. ARCURI REFLEXELE MONO SI POLISINAPTICE

Reflexul este modul elementar de funcționare a sistemului nervos în care un stimul de anumită natură și intensitate determină intrarea în activitate și emiterea unui răspuns motor a-



decvat. Ansamblul neuronal implicat în desfăşurarea unui act reflex poartă numele de arc reflex. Reflexele nu sînt acte conştiente iar actele psihomotorii conştiente (executarea unei comenzi) nu sînt considerate a fi de natură reflexă. Organizarea şi principiile activităţii reflexe au fost studiate mai ales pe măduva eliberată prin decerebrare de influenţele inhibitorii centrale.

Reacţiile reflexe pot fi înăscute (fundamentale) sau dobîndite (condiţionate). Cele înăscute sînt caracteristice speciei şi invariabile. Ele pot avea un caracter complex (reflexul alimentar, sexual, de apărare, de orientare) sau pot fi simple (tuse, strănut, reflex rotulian). Reflexele condiţionate, descrise de Pavlov, se realizează prin asocierea în condiţii deja descrise cu alte ocazii, a stimulilor fundamentali cu stimuli indiferenţi din mediu. Funcţionarea lor implică activitatea celor mai superioare etaje ale sistemului nervos central şi mai ales a scoarţei cerebrale.

După tipul receptorilor implicaţi în declanşarea reacţiei, reflexele pot fi exteroceptive (tactile, termice, dureroase, vizuale, olfactive, auditive etc.), proprioceptive (mistatice, osteotendinoase) sau interoceptive (reflexe baroceptive, respiratorii etc.)

a. <u>Arcuri reflexe mono- şi polisinaptice</u> (fig.78).

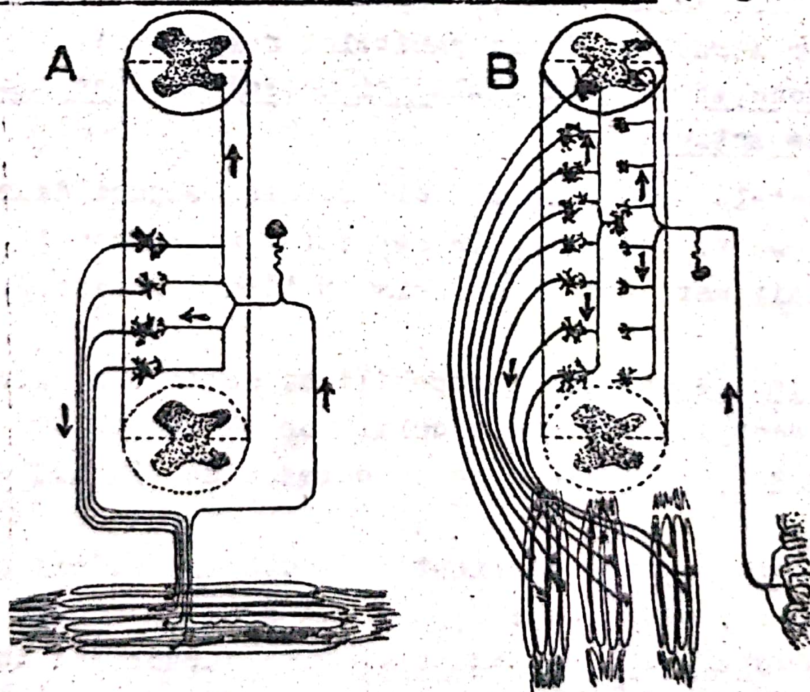


Fig.78 - Arc reflex monosinaptic (A) şi polisinaptic (B)

Arcul reflex elementar este format în principiu dintr-un receptor (diferenţiere specifică sau chiar terminaţie nervoasă liberă), o cale aferentă reprezentată de dendrita neuronului senzitiv a cărui axon face sinapsă cu neuronul motor al cărui axon alcătuieşte calea eferentă spre organul efector. Din această categorie face parte de exemplu reflexul de întindere (vezi funcţia reflexă a măduvei).

De obicei organizarea arcurilor reflexe depăşeşte în complexitate reflexul monosinaptic. Intre neuronul senzitiv şi cel motor se interpun o serie de neuroni intercalari (interneuronii) a căror conectare polisinaptică crează posibilităţile variate de răspuns necesare adaptării la condiţiile de mediu. Un astfel de reflex ar fi reflexul medular de retragere al segmentului stimulat.

b. Arcul reflex vegetativ are o organizare diferită de cea a reflexelor somatice. In afara neuronilor senzitiv şi motor la arcul reflex participă şi un neuron ganglionar. Sinapsa ganglionară fragmentează calea eferentă în două segmente ; pre- şi postganglionar. La nivelul acestei sinapse are loc o modulare a impulsului efector vegetativ prin activitatea proprie acestor structuri (vezi capitolul respectiv).

c. Receptorii senzoriali şi mecanismul lor bazic de acţiune

Aspectele esenţiale ale diferitelor tipuri de receptori periferici vor fi detaliate în capitolul referitor la analizatori. In linii mari pot fi descrise 5 tipuri bazice de receptori:

- mecanoreceptorii - capabili să detecteze deformaţia mecanică a receptorului sau a celulelor adiacente;
- termoreceptori - care detectează modificările ambianţei termice ;
- nocioceptori - destinaţi detectării lezării chimice sau mecanice a ţesuturilor;
- receptori electromagnetici - ce detectează lumina (conuri şi bastonaşe);
- chemoreceptori - ce intră în activitate în prezenţa unor stimuli chimici (gustativi, olfactivi, vasculari, osmore-



ceptori etc.).

Aceste structuri se caracterizează prin sensibilitatea lor diferenţiată. Foarte sensibili la anumiţi stimuli, ei sînt aproape insensibili la alte forme de stimulare de intensitate normală. Pe lîngă sensibilitatea diferenţiată, la specificitatea senzaţiei contribuie şi faptul că fibrele nervoase ce transportă impulsul de la un anumit tip de receptor se termină într-o arie specifică a sistemului nervos central.

Receptorii sînt adevăraţi traductori capabili să transforme diferitele forme ale energiei stimulante în impuls nervos. Există două modalităţi principale ale acestui mecanism de traducere :

- potenţialul generator : efectul mecanic sau chimic al stimulului se exercită în ultimă instanţă direct asupra terminaţiei nervoase determinînd modificarea permeabilităţii sale ionice şi apariţia unei depolarizări locale ce se propagă electronic pînă la primul nod Ranvier unde generează un potenţial de acţiune;

- potenţialul de receptor : celulele receptorului, depolarizate sub acţiunea stimulului, stimulează electrotonic terminaţiile nervoase senzitive aplicate pe corpul celular.

Amplitudinea acestui potenţial este direct proporţională cu intensitatea stimulului (fig.79 A). Durata relativ mare a potenţialului generator sau recepter permite apariţia unor potenţiale de acţiune repetate la nivelul terminaţiei nervoase. Frecvenţa acestor descărcări repetitive este direct proporţională cu intensitatea stimulului. Durata relativ mare a potenţialului generator sau receptor permite apariţia unor potenţiale de acţiune repetate la nivelul terminaţiei nervoase (fig.79 B). Frecvenţa acestor descărcări repetitive este direct proporţională cu amplitudinea potenţialului generator sau de receptor (fig.79 C). Prin urmare, la nivelul receptorului intensitatea stimulării este tradusă în frecvenţa descărcărilor nervoase în timp ce durata sa determină durata trenului de potenţiale de acţiune.

Funcţia receptorilor este condiţionată de existenţa fenomenului de adaptare. Frecvenţa de răspuns la o stimulare tinde

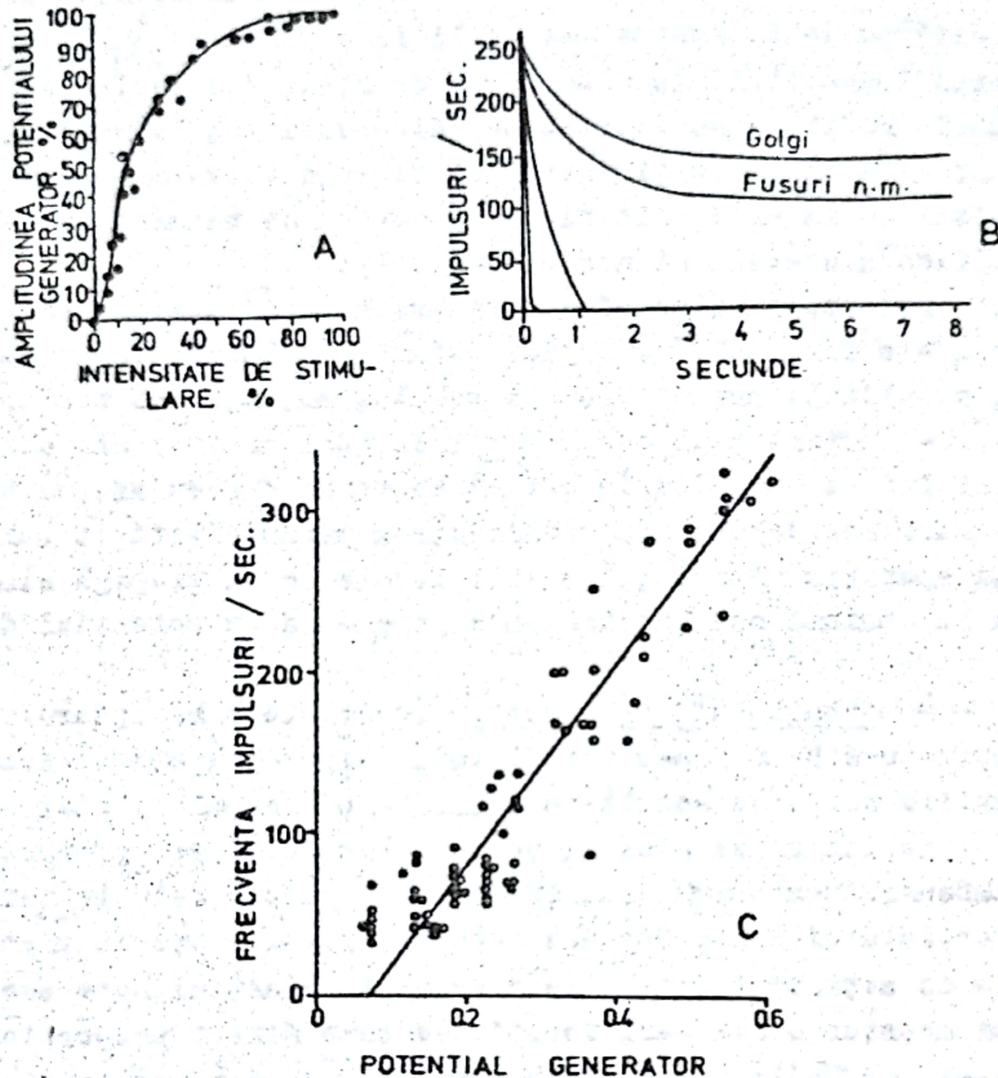


Fig.79 - Potenţialul generator în corpusculii senzitivi
A - relaţiile dintre amplitudinea potenţialului generator şi intensitatea stimulării;
B - rapiditatea adaptării la o intensitate de stimulare în diferiţi receptori (stînga: adaptare rapidă; dreapta : adaptare lentă) ;
C - relaţia dintre amplitudinea potenţialului generator şi frecvenţa impulsurilor vehiculate pe fibra nervoasă senzitivă.

să scadă pînă la zero pe măsură ce stimularea se prelungeşte. In funcţie de rapiditatea cu care se instalează acest fenomen se pot descrie :

. - receptori cu adaptare redusă (de ex. - fusurile neuro-

musculare) : care aduc continuu informații privind relațiile organismului cu mediul. Sînt numiți și receptori tonici;

- receptori cu adaptare rapidă (de ex. corpusculii Golgi) care dau informații doar despre apariția unei modificări și viteza cu care se produce (receptori fazici). Informațiile aduse cu privire la viteza și sensul modificării mediului permit elaborarea unor predicții cu privire la situația organismului în viitoarele intervale de timp. In felul acesta se pot emite comenzi de adaptare anticipată (de ex.:în vederea menținerii echilibrului).

B. Proprietăți funcționale de bază ale arcurilor reflexe mono și polisinaptice

Studiul aprofundat al activității reflexe mai ales la nivel medular a permis desprinderea unor caracteristici de bază cunoscute și sub denumirea relativ justificată de "legi" ale activității reflexe. Dintre aceste proprietăți unele țin de caracterele generale ale transmiterii sinaptice în timp ce altele sînt legate de organizarea polisinaptică a arcului reflex.

1. Unidirecționalitatea : direcția propagării în arcul reflex este determinată de unidirecționalitatea sinaptică deja discutată.

2. Fatigabilitatea : această proprietate specific sinaptică reprezintă un important factor limitant al activității reflexe. Datorită existenței sale, reflexele polisinaptice nu pot răspunde decît la frecvențe limitate de stimulare.

3. Latența : reprezintă factorul principal de limitare a vitezei de transmitere în arcul reflex. Datorită întîrzierii sinaptice, reflexele polisinaptice sînt mai lente decît cele monosinaptice.

4. Convergența și divergența :(fig.80). Axonul unui neuron realizează prin ramificațiile sale sinapse cu un număr variabil de alți neuroni în mod obișnuit la valori de cîteva sute. In acest mod stimulul unic pătruns în rețea la nivelul unui neuron poate determina activarea unui număr mare de neuroni efectori sau intercalari. Convergența este principiul complementar diver-

genţei. Acelaşi neuron poate primi simultan sinapse de la numeroşi neuroni. Aceste sinapse pot fi excitatorii sau inhibitorii. Integrarea acestor activităţi sinaptice la nivelul neuronului efector determină caracteristicile răspunsului expediat spre efectori pe calea finală comună.

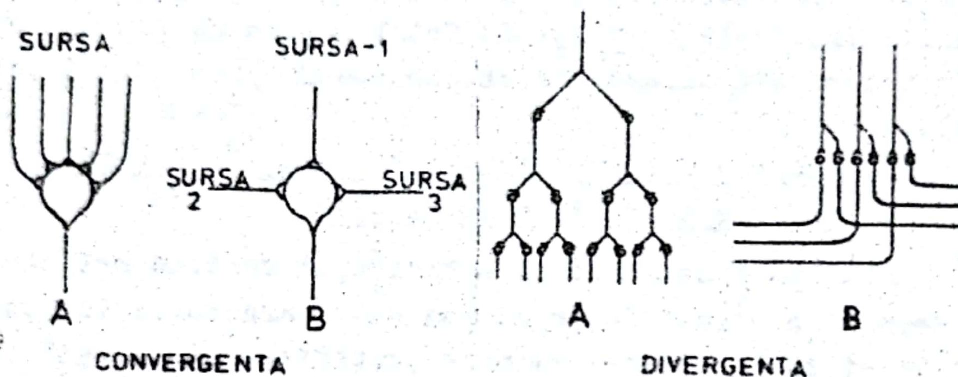


Fig.80 – Modalităţi de convergenţă (A – de la aceiaşi sursă; B – de la surse diferite) şi divergenţă (A – în scopul amplificării" semnalelor; B – în scopul transmiterii semnalelor spre destinaţii diferite)

5. <u>Sumaţia spaţială şi temporală</u> : stimulii convergenţi se pot suma spaţial şi temporal (vezi caracteristicile răspunsului local).

6. <u>Facilitarea şi ocluzia</u>: activarea simultană a două sau mai multe sinapse de pe suprafaţa unui neuron poate determina intrarea sa în acţiune ca răspuns la stimuli cu efect izolat subliminar. Acest fenomen se numeşte <u>facilitare</u> şi se explică prin mecanismele sumaţiei. Stimulii reflexi care converg pe diferite căi la nivelul neuronului motor pot declanşa răspunsul reflex chiar dacă au intensităţi mai reduse.

<u>Ocluzia</u> este fenomenul invers, prin care efectul stimulului la nivelul neuronului motor este blocat de "ocuparea" prealabilă a neuronului în cauză de către unda de stimulare generată de altă terminaţie convergentă.

In cazul oricărui arc reflex polisinaptic, pentru o anumită cale senzitivă există un număr de neuron motori inervaţi exclu-

siv de calea respectivă şi un număr de neuroni ce primesc prin convergenţă şi o altă aferenţă senzitivă. In acest caz, stimularea la limita inferioară a unei singure căi determină intrarea în acţiune doar a neuronilor aferenţi. Stimularea simultană a ambelor căi determină activitatea întregii populaţii neuronale (facilitare). In acelaşi mod, stimularea puternică a unei căi împiedică intrarea în acţiune a neuronilor pe care se face convergenţa sub influenţa stimulului primit pe cealaltă cale (ocluzie)(fig.81).



Fig.81 - Zona de excitaţie subliminară într-un centru neuronal cu două aferenţe. Stimularea slabă separată în A şi B este supraliminară doar pentru neuronii corespunzători (A- negru; B - gri). Stimularea slabă simultan pe A şi B determină şi răspunsul neuronilor din zona subliminară (facilitare).Stimulii puternici pe aferenţa A stimulează neuronul din această zonă şi îi împiedică să răspundă la stimulii pe aferenţa B (ocluzie).

Ocluzia trebuie diferenţiată de inhibiţie. In primul caz este vorba de interacţiunea dintre două sinapse excitatoare aparţinînd de regulă unor căi diferite ce converg la nivelul aceluiaşi neuron motor. In cazul inhibiţiei, blocarea răspunsului motor se datorează interacţiunii dintre două sinapse,una excitatorie şi alta inhibitorie, aparţinînd,sau nu,unor căi diferite ce converg pe acelaşi neuron motor. Activitatea sinapsei inhibitorii scade excitabilitatea neuronului interesat.

C. TRANSMITEREA SI PRELUCRAREA MESAJELOR IN SISTEMUL NERVOS

Funcţia de bază a reţelelor neuronale este cea de transmitere şi prelucrare a informaţiei,în vederea utilizării sale avantajoase sau pentru trecerea sa pe plan conştient. Orice modalitate

de stimulare concretă sau abstractă este transformată în grupe caracteristice de impulsuri nervoase ("mesaj nervos") care circulă spre zonele centrale specifice. La acest nivel mesajul se stochează sau se generează mesajul motor ce declanşează activităţi în cele mai diverse zone ale organismului.

a. Transmiterea mesajelor în tractusurile nervoase : Un mesaj nervos nu este aproape niciodată transmis printr-o singură fibră nervoasă. De obicei aceste mesaje circulă simultan printr-un fascicul de fibre din nervii periferici sau din tracturile nervoase centrale. Intensitatea mesajului generat este exprimată prin numărul de fibre antrenate, dar şi prin frecvenţa stimulilor în fiecare fibră. Cu cît un stimul periferic sau o comandă motorie vor fi mai intense, cu atît numărul de fibre şi frecvenţa de descărcare a fiecărei fibre vor fi mai mari (fig.82).

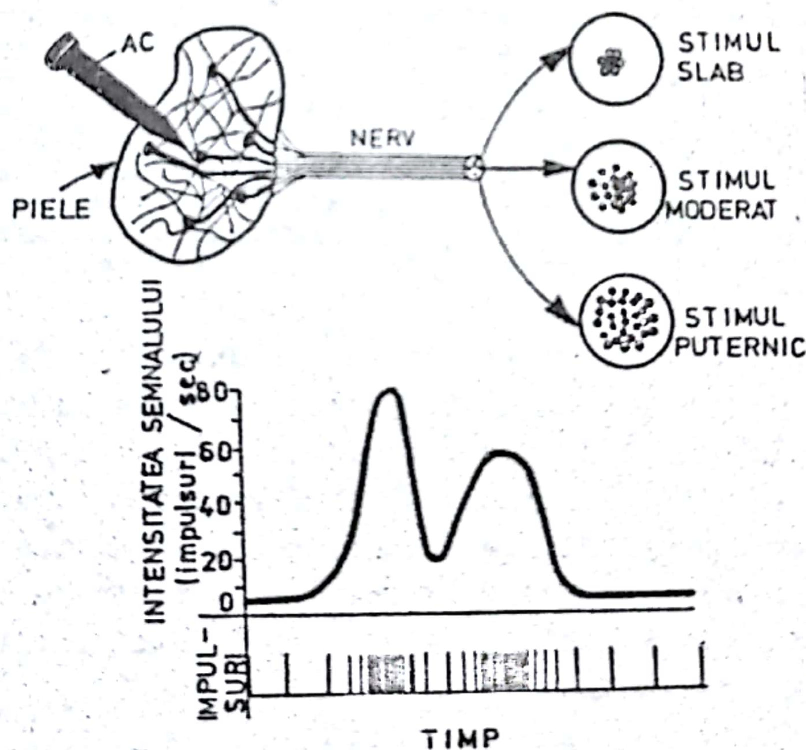


Fig.82 - Proporţionalitatea dintre intensitatea de stimulare şi intensitatea semnalului transmis se realizează prin numărul de fibre (sus) şi frecvenţa impulsurilor în fiecare fibră (jos)

b. Detecţia mesajelor nervoase la finele căii nervoase: La extremitatea oricărei căi nervoase există mijloace de

prelucrare a mesajului care retransformă seria de impulsuri într-o rezultantă unică. Astfel este de exemplu cazul mesajelor motorii destinate mușchilor scheletici. Comanda destinată unui mușchi ajunge printr-un mare număr de fibre nervoase din trunchiul nervos motor. O comandă sosită de exemplu prin 25 de fibre nervoase ce descarcă cu frecvență de 1/sec. determină o contracție slabă dar de durată (tetanos). Faptul că impulsurile nu sosesc simultan prin toate fibrele, determină contracția succesivă a fibrelor musculare pe măsură ce sînt stimulate. Durata de contracție a mușchiului este astfel prelungită. Creșterea frecvenței de descărcare la 2oo/sec va determina o creștere a forței de contracție fără pierderea caracterului tetanic. Mesajul senzitiv condus discontinuu prin modulația frecvenței potențialelor de acțiune este transformat într-un fenomen continuu și la nivelul neuronilor centrali. Fiecare neuron postsinaptic primește sute de mii de impulsuri pe secundă. Membrana postsinaptică sumează aceste impulsuri exprimîndu-le în modificări rezultante ale stării de excitabilitate (vezi mai sus).

In nervii periferici și tractusurile centrale transmiterea semnalelor are o topografie precisă care permite stabilirea exactă a zonei de stimulare sau a zonei de desfășurare a actului motor. Fiecărei zone periferice îi corespunde o cale principală și un număr de căi secundare ce se mențin nemodificate atît în sistemele senzoriale, cît și în cele motorii (fig.83).

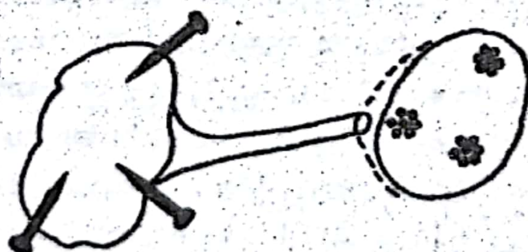


Fig.83 - Topografia stimulului este păstrată în semnalul intrat în sistemul nervos prin localizarea fibrelor transmițătoare.

c. <u>Transmiterea și prelucrarea informației în centrii nervoși</u>

Sistemul nervos poate fi privit ca fiind alcătuit din sute

de grupări funcționale de neuroni distincte (centri), dintre care unele sînt extrem de reduse, iar altele foarte mari. Orice fibră aferentă ce aduce semnalul într-un astfel de centru se divide în sute de arborizații terminale ce ocupă o arie largă și fac sinapsă cu numeroși neuroni. Aria ocupată de arborizațiile aceleiași afenențe se numește cîmp stimulator. Numărul sinapselor în cauză este maxim pe neuronii din centrul cîmpului și scade spre periferie (fig.84).

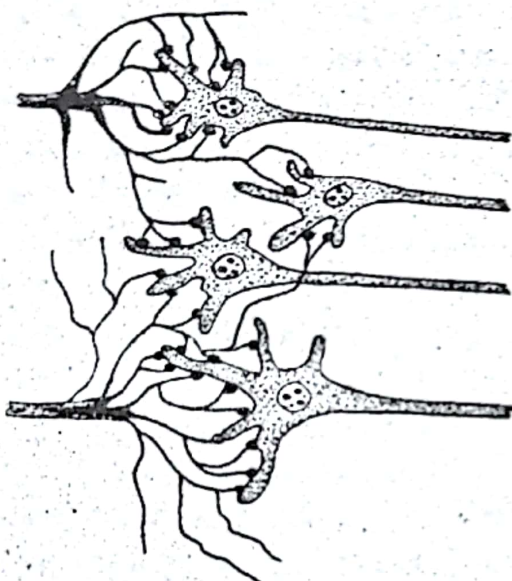


Fig.84

Reprezentarea schematică a unui centru format din patru neuroni la care vin doi axoni aferenți. Fiecare aferență se distribuie la o parte din neuroni. Apar două cîmpuri stimulatoare care se suprapun parțial.

Pentru a declanșa activitatea unui neuron este necesară activarea simultană sau într-o succesiune rapidă a unui număr dat de sinapse excitatoare de pe suprafața sa.

Stimulul adus de o aferență într-un centru nervos poate fi prin urmare supraliminar pentru neuronii din centrul cîmpului de stimulare (sinapse numeroase) și subliminar pentru neuronii de la periferie (număr scăzut de sinapse). Intr-un cîmp de stimulare se pot distinge deci două zone, din care una centrală este denumită zona de descărcare (liminară), cele periferice fiind zonele subliminare. In zonele din ultima categorie stimulii excitatori subliminari determină depolarizări locale cu rol facilitator (zone de facilitare)(fig.85).

Convergența într-un centru nervos poatea avea două aspecte diferite după cum este vorba de convergența ramificațiilor aceleiași afenrențe pe suprafața unui neuron (vezi mai sus) sau de

convergenţa ramificaţiilor provenind din surse diferite (fig.86).

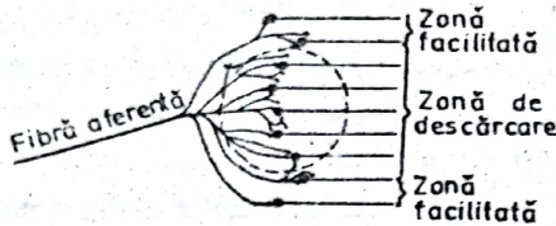


FIG.85

Reprezentare schematică a cîmpului de stimulare aferent unei fibre ce pătrunde într-un centru nervos. In funcţie de numărul de sinapse unii neuroni vor fi stimulaţi (zonă de descărcare) în timp ce alţii vor fi doar sensibilizaţi la alţi stimuli (zonă de facilitare)

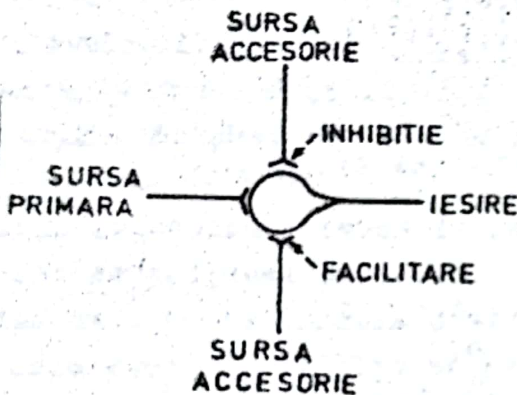


FIG. 86

Convergenţa la nivelul unui neuron. Efecte inhibitorii şi facilitatorii.

Convergenţa ramificaţiilor provenind din surse diferite crează mari posibilităţi pentru apariţia stărilor de excitaţie sau inhibiţie Dacă pe suprafaţa unui neuron aparţinînd zonei subliminare a unui cîmp de stimulare, fac sinapsă şi terminaţii excitatorii provenind dintr-o altă aferenţă (sursă accesorie) sumarea celor două acţiuni facilitatoare poate determina depolarizarea supraliminară şi lansarea unui semnal (fig.86). In felul acesta o sursă secundară poate controla amplitudinea răspunsului la semnalul sosit pe aferenţa principală. Acest control poate fi inhibitor şi atunci, prin hiperpolarizare, excitabilitatea neuronală scade şi stimulul primar nu mai exercită efectul. Acelaşi semnal poate exercita simultan efecte excitatoare şi inhibitoare. Efectele inhibitoare se explică în acest caz prin interpunerea unui interneuron inhibitor (fig.87).

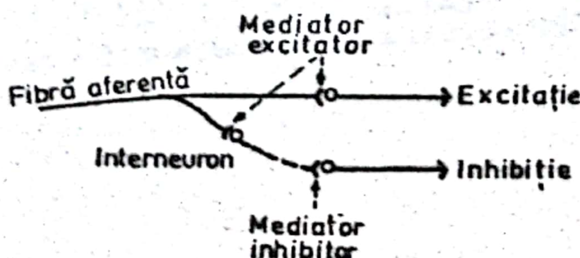


Fig.87

Circuit inhibitor cu interneuroni.

<u>Divergenţa</u> în centrii nervoşi este ansamblul de conexiuni prin care un singur mesaj intrat pe o fibră aferentă determină declanşarea de semnale ce ies prin mai multe fibre eferente (fig.63). Există două tipuri de divergenţă :

- <u>divergenţa amplificatoare</u> în care fibrele eferente aparţin aceluiaşi tractus. De la un singur neuron motor piramidal din scoarţă stimulul poate ajunge la 15-20 interneuroni ce pot stimula la rîndul lor cîteva sute de neuroni motori din coarnele anterioare ale măduvei ce se distribuie fiecare la 1oo-3oo fibre musculare. Amplificarea atinge valoarea de 5o.ooo ;
- <u>divergenţa în tracturi multiple</u> în care fibrele eferente iau căi diferite. Mesajul unic iniţial ajunge astfel simultan în mai multe zone ale sistemului nervos declanşînd o diversitate de acţiuni.

Trecerea semnalelor prin centri nervoşi succesivi ridică problema complexă a modului în care se menţine localizarea topografică a zonei de origine sau destinaţie a acestui semnal. Această localizare spaţială depinde de starea de excitabilitate a etajelor neuronale prin care trece semnalul (fig.88). Orice centru nervos în

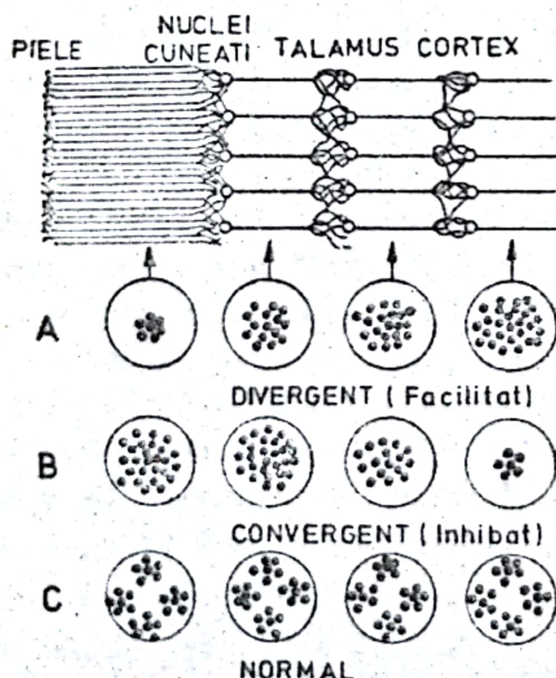


Fig.88

Influenţa stării de excitabilitate a etajelor neuronale interpuse pe căi senzitive asupra topografiei şi intensităţii semnalului de origine periferică. Stările de hiperexcitabilitate (facilitare) determină un semnal divergent (A) în timp ce stările de inhibiţie determină un semnal de tip convergent (B) în comparaţie cu normalul (C).

stare de hiperexcitabilitate (facilitat) se comportă divergent, transformînd stimulul de tip punctiform într-un semnal difuz, lărgit. Stările de hipoexcitabilitate ale centrilor nervoşi determină un comportament convergent prin care un semnal originar dintr-o regiune întinsă tinde să devină aproape punctiform. In condiţii de excitabilitate normală topografia originală se menţine cu suficientă exactitate chiar în cursul transmiterii prin etaje succesive. Această normalitate a excitabilităţii neuronale se realizează prin mecanisme multiple. Există, de exemplu, în cazul căilor senzitive, fibre descendente care plecînd în sens invers de la scoarţă ajung la diverse etaje de transmitere unde controlează şi menţin excitabilitatea optimă pentru transmiterea cu acurateţă a semnalului. Interneuronii inhibitori pe care se termină unele ramificaţii ale neuronilor implicaţi în transmiterea semnalului crează adevărate circuite inhibitorii laterale care limitează divergenţa semnalului lăsînd deschisă doar calea principală cu corespondent topografic precis (fig. 89).

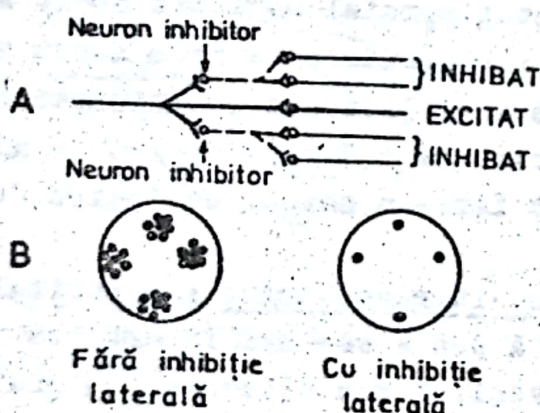


Fig.89

Circuit inhibitor lateral (A) prin care se poate mări "contrastul" semnalului (B).

<u>Postdescărcarea în centrii nervoşi</u>

Transmiterea mesajului printr-un centru nervos nu este doar un proces instantaneu. Chiar după ce semnalul a încetat, centrul nervos continuă să descarce stimuli un timp variabil. Fenomenul se numeşte post-descărcare şi se realizează prin trei mecanisme posibile :

- <u>Postdescărcarea sinaptică</u> : Prin sumarea temporo-spaţială a diferitelor aferenţe excitatoare, la nivelul membranei neuronale

apare o depolarizare prelungită ce se menţine 15 msec şi chiar mai mult. Această depolarizare poate determina apariţia unor descărcări suplimentare pe toată durata sa.

- Postdescărcarea prin circuit paralel : semnalul ajunge la neuronul final pe căi directe dar şi pe căi paralele ce comportă un număr variabil de interneuroni (fig.90). Cu cît numărul de interneu-

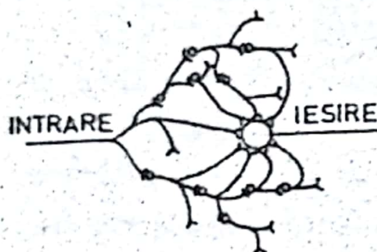


Fig.90

Postdescărcarea prin circuit paralel.

roni excitatori este mai mare, cu atît semnalul ajunge mai tîrziu. In acest fel, neuronul final continuă să primească stimuli pe o perioadă de timp după sosirea semnalului primar venit pe căile directe. Cum într-un astfel de circuit paralel nu intră decît maximum cîteva zeci de interneuroni, postdescărcarea prin acest mecanism nu durează mai mult de 25-50 msec (latenţa monosinaptică este de 0,5 msec). Un semnal de intrare cu o durată de sub o milisecundă poate fi astfel transformat într-un semnal de ieşire de lungă durată.

- Postdescărcarea prin circuit reverberant : circuitul reverberant sau oscilant, reprezintă poate cea mai importantă modalitate de conexiune în centrii nervoşi. Forma elementară a unui astfel de circuit ar fi reprezentată de un neuron la care axonul ce transportă semnalul de ieşire emite o colaterală ce face sinapsă cu propria somă determinînd restimularea celulei. O astfel de conexiune nu a putut fi găsită în sistemul nervos în care aceste circuite sînt mai complicate (vezi fig.91). Cu cît în bucla de feed-back intervin mai mulţi interneuroni, cu atît intervalul dintre semnalul iniţial şi cel reverberat creşte. Reverberaţia în aceste bucle neuronale este supusă influenţelor excitatoare (cu rol facilitator) şi inhibitoare ce pot proveni din alte surse. Aceste influenţe pot favoriza sau împiedica postdescărcările realizate prin acest mecanism.

Unele circuite reverberante pot interesa nu numai un grup de neuroni ci centri nervoşi situaţi în etaje diferite ale sistemului nervos (fig.92). Creşterea numărului de sinapse (neuroni) măreşte durata postdescărcării de la 10 msec pînă la cîteva minute sau chiar ore. Se consideră că starea vigilă s-ar datora unui circuit reverberant de la baza emisferelor cerebrale. Acest circuit pus în funcţie la începutul zilei ar reverbera 14 ore sau mai mult, menţinînd excitabilitatea cerebrală la un nivel convenabil.

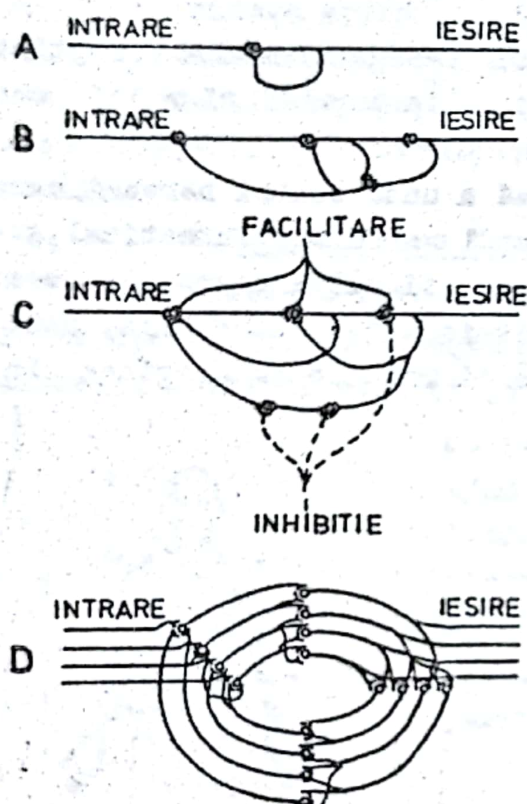


Fig.91 - Circuite reverberante cu diferite grade de complexitate.

e. <u>Emiterea continuă de semnale din centrii nervoşi.</u> Chiar în absenţa oricărui semnal excitator de intrare există grupuri de neuroni ce emit continuu semnale de ieşire. Apariţia acestor descărcări s-a explicat fie prin existenţa unei hiperexcitabilităţi neuronale intrinseci fie tot prin existenţa unui circuit reverberant. Există neuroni a căror

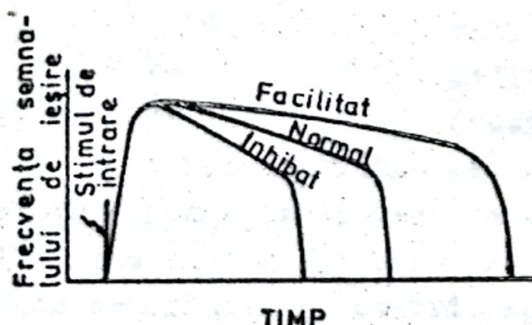


Fig.92

Aspect tipic al semnalului emis de un circuit reverberant. Acţiunea facilitării şi inhibiţiei.

membrană este în mod normal depolarizată sub nivelul prag determinînd descărcarea spontană şi continuă de impulsuri (vezi şi mai sus). Stimulii facilitatori sau inhibitori ce sosesc într-un astfel de grup neuronal măresc, sau respectiv reduc, pînă la extincţie, frecvenţa semnalului emis.

Un circuit reverberant în care fatigabilitatea sinaptică este foarte redusă sau absentă este practic capabil să emită continuu semnale spontane.

Descărcarea spontană continuă a unor centri nervoşi controlează unele acţiuni cum ar fi tonusul vascular, intestinal, gradul de constricţie al pupilei etc. Unele circuite neuronale reverberante emit semnale automate de o ritmicitate remarcabilă. Este de exemplu cazul semnalelor respiratorii ritmice cu originea în substanţa reticulată.

FIZIOLOGIA MĂDUVEI

Măduva spinării reprezintă segmentul inferior al SNC care, prin centrii nervoşi conţinuţi, prin aferenţele şi eferenţele acestora, îndeplineşte importante funcţii în conducerea şi prelucrarea mesajelor de provenienţă sau destinaţie periferică, sau centrală.

I. Organizarea funcţională a măduvei spinării

Vestigiu filogenetic, organizarea metamerică a măduvei permite descrierea unui segment "tipic" prin a cărui repetare se realizează întregul etaj (fig. 93). Unui astfel de segment i se pot distinge : 1/ aferenţe senzitive; 2/un conglomerat de neuroni intercalari; 3/eferenţe senzitive pentru etajele superioare 4/ aferenţe motorii de la centrii superiori; 5/un conglomerat de neuroni motori cu eferenţe destinate efectorilor periferici.

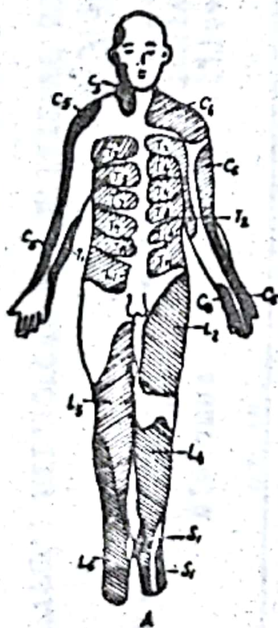


Fig. 93
Dermatoamele cutanate

A. Aferenţele senzitive

Semnalele senzitive de origine periferică sosesc în măduvă pe calea rădăcinilor dorsale. Diametrul acestor fibre variază între 22 μ şi o,2 μ. Fibrele amielinice (C), cu diametrul sub 1 micron, reprezintă peste 5o % din total. Aceste fibre senzitive au fost clasificate după diametrul şi funcţia lor (vezi tabelul alăturat).

Fiecare fibră senzitivă sosită în măduvă pe calea rădăcinii dorsale, indiferent de originea sa, serveşte prin ramificaţiile sale unui dublu scop. Pe de o parte, unele ramificaţii stabilesc conexiuni cu centrii spinali aducînd semnalele necesare unei activităţi medulare propriu-zise, în timp ce altele transmit semnalele spre căile ascendente destinate centrilor superiori. Această particularitate devine evidentă la animalele "spinale" la

CLASIFICAREA FIBRELOR SENZITIVE DIN RADACINILE DORSALE ALE MADUVEI

Grupul	Diametru viteză de conducere	Origine	Stimul specific	Arc reflex	Destinație centrală	Acțiune	Reflex
1	2	3	4	5	6	7	8
I a (A-alfa)	12-2o μ 7o-12o m/sec	Terminații anulo-spirale din fusurile neuro-musculare	Intindere	Reflex mono-sinaptic	Motoneuronii mușchiului de origine	Excitare directă și facilitare reziduală	Reflex miotatic
					Motoneuronii mușchilor sinergiști din aceeași unitate miotatică	Facilitare reziduală și uneori excitare directă	Reflex miotatic
					Motoneuronii mușchilor antagoniști din unitatea miotatică	Inhibiție directă sau prin interneuroni	Reflex miotatic (componenta reciprocă)
I b (A-alfa)	12-2o μ 7o-12om/sec	Corpusculii Golgi din tendoane	Contracția activă a mușchiului	Reflex disinaptic (3 neuroni)	Motoneuronii mușchiului de origine și sinergiștii din aceeași unitate miotatică	Inhibiție	

1	2	3	4	5	6	7	8
					Motoneuronii mușchilor antagoniști din unitatea miotatică	Excitație	
II (A-beta și gamma)	5-12 μ 3o-7o m/sec.	Terminații secundare din fusurile neuromusculare	Intindere	.Reflex polisinaptic	Facilitarea flexorilor și inhibiția extensorilor din întregul membru		Reflex flexor de retragere evocat prin întindere
		Receptori de atingere presiune cutanați	Deformare mecanică a pielii	Reflex polisinaptic			
III (A-delta)	2-5 μ 12-3o m/sec	Receptori de durere și termici din mușchi (?) și piele	Distrugere variații termice	Reflex polisinaptic	Excitarea flexorilor și inhibiția extensorilor din întregul membru		Reflex flexor de retragere; componenta contralaterală; reflex de extensie încrucișată
IV (C)	o,5-1 μ o,5-2 m/sec.	Receptori de durere din mușchi și piele	Distrugere	Reflex polisinaptic			

care orice tip de stimul determină o reacţie medulară reflexă. Astfel se probează faptul că orice semnal de origine periferică este utilizat imediat de grupurile neuronale medulare în vederea elaborării unei reacţii imediate de răspuns. Ulterior, aceleaşi semnale ajung în etajele superioare unde trecînd printr-o prelucrare elaborată, dar mai tardivă, declanşează reacţii integrate ale centrilor superiori. Ramificaţiile locale, de destinaţie segmentară, sînt de două tipuri : 1. Unele (majoritatea) se termină făcînd sinapsă cu neuronii intercalari situaţi în substanţa cenuşie. Aceşti neuroni modifică şi transmit semnalele către neuronii motori realizînd arcurile reflexe polisinaptice. 2. Altele (în număr redus), provenind din terminaţiile anulo-spirale ale fusurilor neuro-musculare, trimit colaterale direct la neuronii motori, închizînd reflexe de tip monosinaptic.

B. Neuronii intercalari (de asociaţie, interneuroni)

Interneuronii medulari reprezintă o categorie de celule mici (16 μ diametru) cu un număr relativ redus de contacte sinaptice aferente (sub 600-700). Se caracterizează printr-un prag scăzut de excitaţie şi tendinţă la răspuns repetitiv de mare frecvenţă (1500/sec). Aceste celule sînt de 30 ori mai numeroase decît neuronii motori şi sînt dispuse fie grupate în nuclei (de ex.substanţa gelatinoasă, nucleul propriu al cornului dorsal, nucleul intermediar etc.), fie dispersate. Prin proprietăţile şi modul de conectare, interneuronii prelucrează, modifică şi transmit semnalele destinate unităţilor motorii. Dificultăţile tehnice legate de studiul aprofundat al acestor celule au împiedicat cunoaşterea detaliată a funcţiilor îndeplinite. Datele obţinute pînă în prezent permit să li se atribuie următoarele roluri :

1. Funcţia de amplificator: reţelele de interneuroni pot servi ca amplificatori de intensitate, durată şi distribuţie spaţială ai stimulului. Amplificarea de intensitate se poate realiza fie prin creşterea numărului de celule interesate (sistem cascadă , circuit paralel),fie prin creşterea de 10-100 ori a frecvenţei semnalului. Amplificarea duratei semnalului se poate realiza printr-un circuit reverberant de tipul celor deja descrise anterior. Amplificarea spaţială se realizează prin distribuirea

interneuronilor la un număr mare de motoneuroni dispersaţi (divergenţi).

2. Funcţia de inverser de semnal : interneuronii inhibitori pot transforma un semnal excitator într-unul inhibitor prin lansarea sinaptică a unui mediator cu rol hiperpolarizant.

3. Funcţia de valvă: grupurile de interneuroni primesc nu numai aferenţele senzitive descrise ei şi semnele de origină centrală prin sistemele descendente (de ex.: sistemul corticospinal). In funcţie de natura acestor semnale semnalul de origină periferică poate sau nu să fie transmis motoneuronilor din coarnele anterioare.

4. Funcţia de integrator: un acelaşi interneuron sau grup de interneuroni primeşte simultan diferite tipuri de semnale inhibitorii sau excitatorii. Din interacţiunea acestora rezultă caracteristicile finale ale semnalului ce urmează a fi transmis spre neuronul motor.

Numeroşi axoni motori din rădăcinile anterioare emit ramuri colaterale recurente care, întoarse în coarnele anterioare, fac sinapsă cu interneuronii cunoscuţi sub numele de celule Renshaw (fig. 94). Axonii acestor celule fac sinapsă cu neuronii motori alfa exercitînd de obicei efecte inhibitoare. Astfel se formează un circuit recurent inhibitor de tipul conexiunii inverse, ce va fi detaliat ulterior.

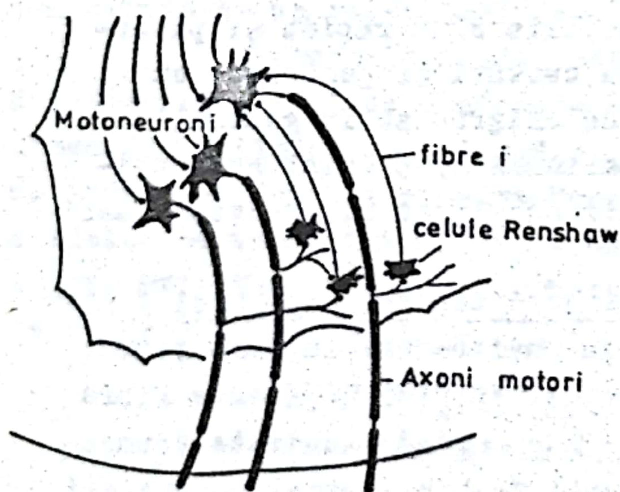


Fig. 94
Celule Renshaw

C. Aferenţele motorii de la centrii superiori

Fasciculele descendente provenind din etajele superioare, piramidale şi extrapiramidale aduc semnalele efectoare şi reglatoare atît la nivelul interneuronilor cît şi direct la nivelul motoneuronilor din coarnele anterioare.

D. Neuronii motori

Celulele ce emit semnalale eferente medulare sînt

localizate în coarnele ventrale ale măduvei. La nivelul lor sosește un imens aflux de semnale din tegument, mușchi, articulații, cerebel, aparatul vestibulator, trunchiul cerebral, nucleii bazali și scoarța cerebrală, căruia îi corespunde o mare complexitate și acuratețe a semnalului motor eferent. Prin adaptare la aceste condiții de funcționare a apărut o populație de motoneuroni cu caracteristici individuale diferențiate. Asamblarea acestor celule realizează proprietăți funcționale colective superioare celor individuale.

Neuronii somatomotori de tip alfa reprezintă un grup majoritar de celule din coarnele anterioare ale măduvei. Axonii de dimensiuni mari ai acestor neuroni (fibre motorii A-alfa) sînt destinați musculaturii scheletice. Semnalul condus pe traiectul unui singur axon se distribuie unui număr important de fibre musculare (1oo-2oo) cu care fac sinapsă arborizațiile terminale axonice. Acest ansamblu poartă numele de unitate motorie. Caracterele morfofuncționale ale fiecărei unități motorii sînt adaptate tipului de activitate solicitat zonei efectoare în cauză.

Alfa-motoneuronii de dimensiuni mari realizează unități motorii mari, destinate mușchilor palizi, în care predomină fibrele musculare de tip A.

In aceste unități, contracțiile sînt rapide și puternice, dar intervin rar în activitatea curentă și generează cu ușurință stări de oboseală. Neuronii de origine au în general o excitabilitate scăzută (datorită dimensiunilor) și sînt susceptibili la influențele inhibitorii. Axonii au viteze și frecvențe mari de conducere.

In contrast, alfa-neuronii de dimensiuni mai mici realizează unități motorii de dimensiuni mai reduse în care sînt incluse relativ puține fibre musculare de tip B și C. Aceste fibre "întunecate", cu numeroase mitocondrii și bogat vascularizate formează mușchii "roșii" și apar și în mușchii "albi". Astfel de unități motorii se caracterizează prin excitabilitate mare, viteză de conducere și frecvență relativ reduse. Tensiunea dezvoltată de aceste unități este redusă dar activitatea este prelungită datorită relativei infatigabilități a fibrelor musculare. Acest tip de unități motorii sînt destinate mai ales contracțiilor lente de durată mare și amplitudine redusă care contribuie de exemplu la menținerea pos-

turii. Datorită excitabilității crescute a neuronilor de [illegible], aceste unități sînt menținute aproape permanent în acțiune.

Din cele expuse rezultă că există o corelație strînsă între dimensiunea motoneuronilor, dimensiunea și caracterele unității motorii. Stimulii dintr-un anumit teritoriu senzitiv pot antrena activitatea unor motoneuroni a căror dimensiune se corelează direct cu intensitatea de stimulare. La rîndul său dimensiunea neuronilor recrutați determină caracteristicile unității motorii și ale răspunsului declanșat de semnalul aferent. In ansamblul neuronal medular, variabilitatea dimensiunilor celulare crează prin urmare posibilitatea unor răspunsuri gradate în funcție de caracterele stimulării.

In afara motoneuronilor de tip alfa, în coarnele anterioare s-au descris și motoneuronii de tip gamma. Acești neuroni emit fibre gama, de 1-8 microni diametru ce reprezintă aproximativ 1/3 din rădăcina anterioară și sînt destinate inervației motorii a fusurilor neuro-musculare. Aceste celule de dimensiuni reduse sînt deosebit de excitabile , au tendința să descarce repetitiv. Ele reprezintă cel mai solicitat grup neuronal, fiind menținute în activitate aproape continuu. Acești neuroni reprezintă piesa de bază a unui mecanism de reglare a lungimii mușchilor asupra căruia se va reveni mai jos.

Elementele funcțional-structurale descrise realizează funcția reflexă și de conducere ce vor fi detaliate în cele ce urmează. Conținînd centri reflexi somatici și vegetativi, măduva va îndeplini funcții somatomotorii și vegetative. După numărul etajelor nervoase interesate aceste reflexe vor fi scurte sau lungi. Prin fasciculele de substanță albă se va realiza funcția de conducere ascendenți și descendenți.

II. FUNCTIA SOMATOMOTORIE A MADUVEI

A. Noțiuni de organizare generală a sistemelor motorii

Măduva spinării reprezintă etajul final al sistemelor nervoase motorii prin care senzațiile, gîndirea sau emoțiile sînt transformate în impulsuri motorii destinate punerii în mișcare a sistemului osteo-muscular.

Sistemul de interconectare al neuronilor medulari precum și caracteristicile funcționale ale acestora sînt o consecință a necesităților impuse de realizarea funcției somatomotorii.

Mişcarea în sistemul scheletic se desfăşoară cu precădere la nivelul articulaţiilor. Pentru a asigura variabilitatea necesară mişcării, muşchii sînt distribuiţi în jurul articulaţiei astfel încît formează grupuri perechi cu rol antagonist ce determină mişcări de sens opus (fig. 95) . Prin dispunerea variată



Fig.95

Muşchi antagonişti

a perechilor de antagonişti se realizează flexia, extensia, abducţia, adducţia şi rotaţia. Intrucît în cursul contracţiei, muşchii exercită o tensiune atît asupra originei cît şi asupra inserţiei, realizarea mişcării unui segment presupune simultan fixarea segmentului în care îşi au originea aceşti muşchi. Necesitatea asocierii acestor grupe musculare a determinat apariţia unor conexiuni corespunzătoare între neuronii motori medulari. Legăturile sînt deosebit de strînse între neuronii muşchilor antagonişti. Aceşti muşchi asigură precizia şi continuitatea mişcării. Cînd un muşchi se contractă, antagonistul său direct se relaxează , alungindu-se. Oprirea mişcării presupuse printr-o acţiune inversă.

După funcţia majoră pe care o exercită, se descriu două categorii de muşchi: antigravitaţionali şi retractori.Muşchii antigravitaţionali sînt în general extensorii dar şi orice alt muşchi care realizează ridicarea corpului împotriva gravitaţiei (fig. 96). Ei participă la postura verticală şi locomoţie, fiind deosebit de dezvoltaţi la vertebrate. Muşchii retractori determină retragerea reflexă a corpului în faţa stimulilor dureroşi. Este de subliniat faptul că orice mişcare, chiar şi cele aparent foarte simple, sînt extrem de complexe din punct de vedere mecanic şi coordinativ. Pentru reglarea lor există un sistem alcătuit din peste 10^{11} neuroni.



Fig. 96 -Muşchi antigravitaţionali

In mare, acest sistem motor este organizat ca în schema alăturată în care sînt marcate principalele etape de control ale motricităţii (fig. 97). Fiecare muşchi este legat

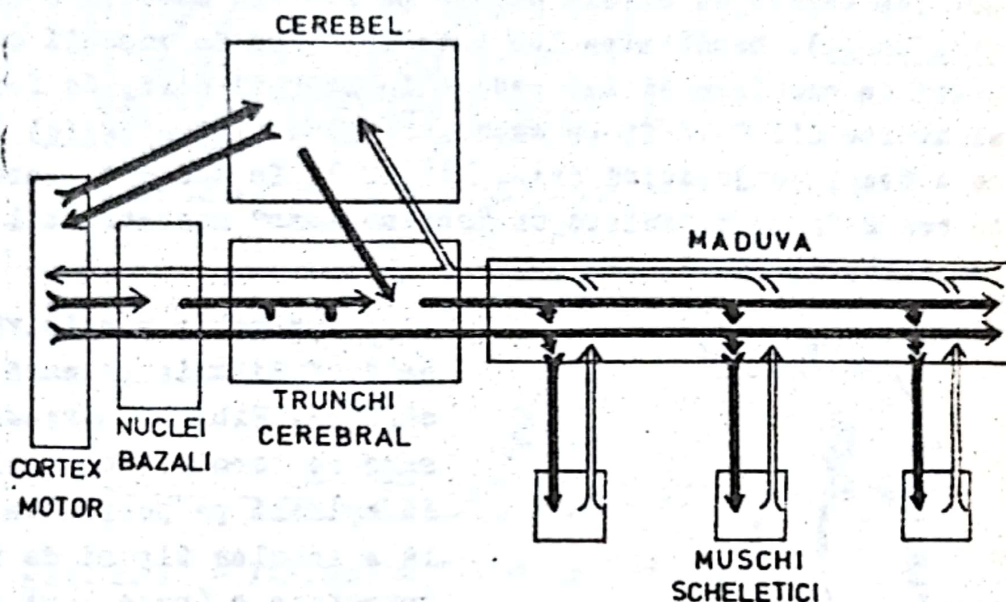


Fig. 97 - Sistemul general de reglare a motricităţii

de măduva spinării printr-un circuit închis, ce realizează reglarea locală a motricităţii sub controlul sistemului general (fig. 98). Aceste circuite pot fi monosinaptice dar şi polisinaptice atunci cînd includ interneuronii. Ele reglează lungimea fibrelor musculare, tensiunea lor şi velocitatea contracţiei. Prin aceste circuite măduva îşi realizează funcţia de reglare periferică a motricităţii.

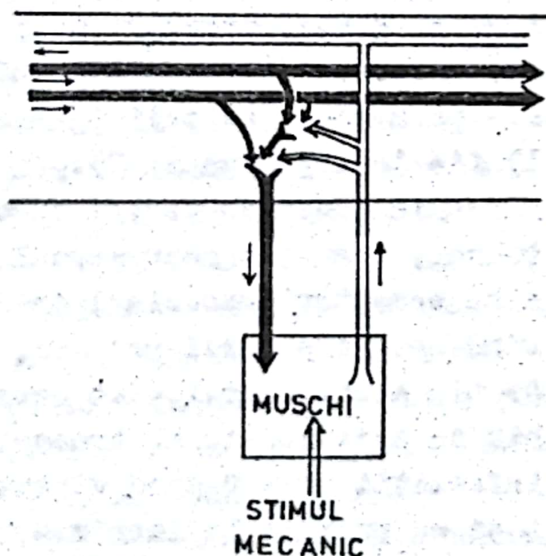


Fig. 98 - Sistemul medular local de reglare a activităţii musculare

B. FUSURILE NEURO-MUSCULARE ŞI RECEPTORII TENDINOŞI GOLGI

Din muşchi şi tendoane sosesc continuu la nivelul măduvei semnale ce definesc gradul de întindere, tonusul şi forţa muşchilor aflaţi în repaus sau contracţie. Originea acestor semnale se poate regăsi în

proprioceptorii specializaţi: fusurile neuro-musculare şi receptorii Golgi.

Fusurile neuromusculare: sînt structuri fusiforme macroscopice fixate cu ambele capete pe fibrele musculare obişnuite (extrafusale). Densitatea lor este mai mare în muşchii distali cu mişcări de precizie şi mai redusă în muşchii mari, de forţă. Sînt alcătuite din 2-12 fibre musculare fine (intrafusale) învelite cu o teacă conjunctivă (fig. 99). In medie fiecare fus conţine cca 2 fibre musculare cu "şoc nuclear" necontractil şi 4 fibre cu "lanţ nuclear" (fig. 100).

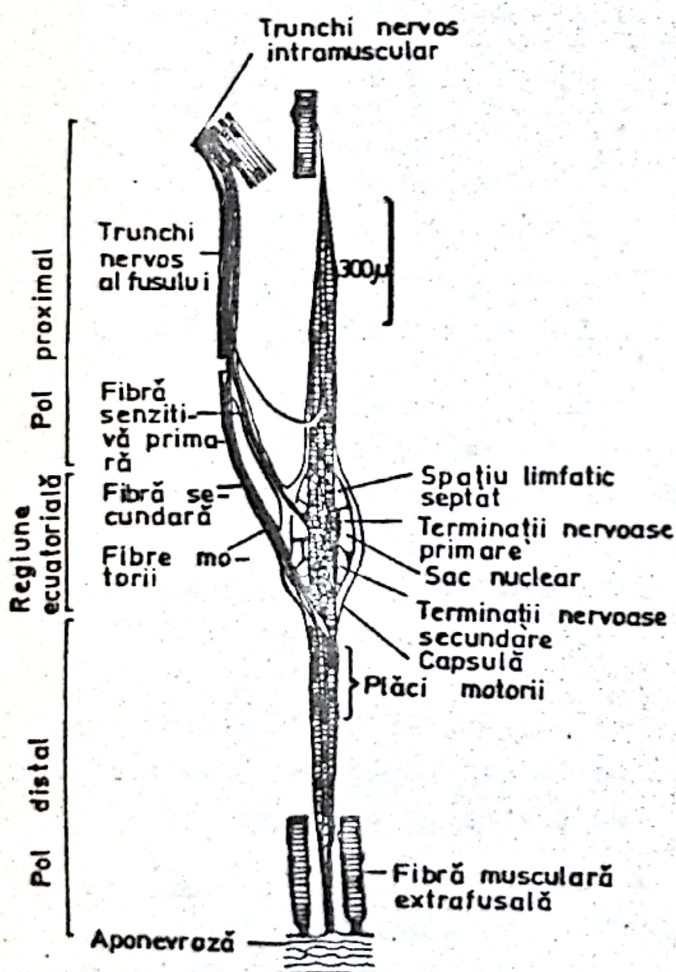


Fig. 99 - Fusul neuromuscular

Inervaţia senzitivă este de două tipuri: primară şi secundară. Fibrele nervoase primare se termină înfăşurîndu-se în spirală pe porţiunea centrală a ambelor tipuri de fibre intrafuzale (receptori anulo-spirali). Fibrele senzitive secundare formează receptorii în floare situaţi de o parte şi de alta a receptorilor anulospirali. Inervaţia motorie se realizează prin axonii neuronilor gamma, descrişi mai sus. Fibrele gamma se termină fie prin plăci motorii (gamma-1) fie în reţea/gamma-2).

Din punct de vedere funcţional, fusurile neuromusculare sînt receptori musculari de întindere. Receptorii primari, de tip anulo-spiral, sînt deosebit de excitabili. Ei transmit informaţii atît despre viteza modificării lungimii (velocitate) cît şi cu privire la lungimea finală. Receptorii "în floare", secundari, sînt mai puţin excitabili şi informează exclusiv cu privire la lungimea fibrelor.

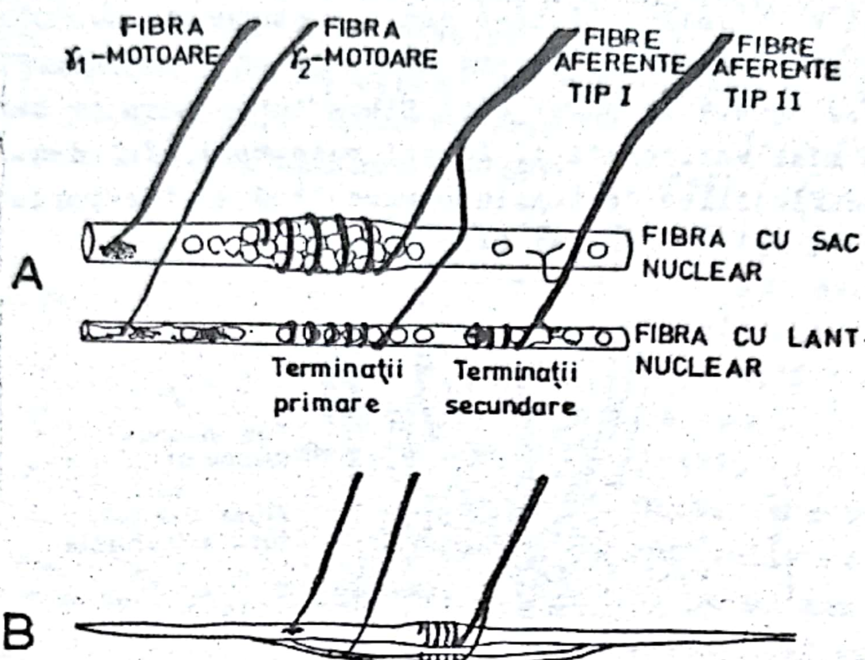


Fig. 100 - Inervaţia fibrelor intra-fusale

In general, fusurile neuromusculare funcţionează ca nişte comparatori, la nivelul cărora se compară lungimea fibrelor intrafusale cu cea a fibrelor extrafusale (scheletice). Cînd lungimea fibrelor extrafusale creşte, fusurile sînt întinse pasiv şi stimulate. Cînd lungimea fibrelor extrafusale scade, fusurile se relaxează şi stimularea încetează. Cînd extremităţile fibrelor intrafusale se contractă sub acţiunea neuronilor gama, receptorii sînt stimulaţi. Cele două tipuri de terminaţii motorii ale fibrelor gama par să corespundă existenţei a două tipuri de efecte. Se descriu fibre gama "dinamice" a căror stimulare pune în acţiune doar terminaţiile senzitive primare din receptorii anulospirali în cursul întinderii. Ele sînt considerate ca făcînd parte din sistemul de control al velocităţii musculare. Există şi fibre gama "statice" a căror stimulare pune în acţiune atît terminaţiile senzitive primare cît şi pe cele secundare din muşchiul aflat în repaus. Ele sînt incluse în sistemul de control al lungimii muşchiului.

Receptorii tendinoşi Golgi (fig. 101): sînt dispuşi la joncţiunea musculotendinoasă, conectîndu-se în serie cu 10-15 fibre musculare (fig.). Structura receptoare se organizează în jurul unui mic fascicul de fibre tendinoase, are 0,5mm

lungime şi este inclusă într-o capsulă conjunctivă. Este inervată de o fibră senzitivă I B care se ramifică abundent. Fiecare ramificaţie se aşează în jurul unei fibre tendinoase pe care se fixează prin mici varicozităţi. Aceşti receptori sînt destinaţi detecţiei modificărilor de tensiune musculară şi fac parte din sistemul de control al acestei tensiuni.

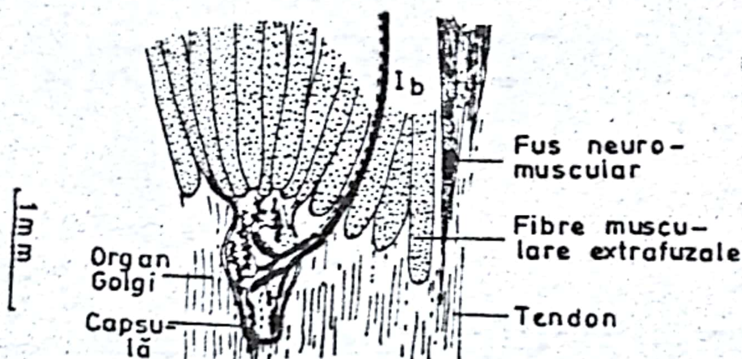


Fig. 101 - Receptori tendinoşi Golgi

C. REFLEXE MEDULARE DE ORIGINA MUSCULO-TENDINOASA

Stimularea fusurilor neuromusculare şi a receptorilor tendinoşi Golgi declanşează reflexe de întindere şi respectiv reflexe tendinoase ce reprezintă sistemul periferic de control al activităţii musculare.

Reflexul de întindere: cunoscut şi sub denumirea de reflex miotatic este reprezentat de contracţia musculară declanşată de întinderea muşchilor. Alungirea fibrelor musculare extrafusale determină întinderea fibrelor intrafusale şi prin aceasta, stimularea receptorilor primari anulospirali. Fibrele senzitive de tip I-a ajung în măduvă unde fac sinapsă direct cu alfa-motoneuronii spinali corespunzători declanşînd contracţia unităţilor motorii din muşchiul stimulat (fig. 102). Acest reflex monosinaptic se opune alungirii muşchilor, reprezentînd în fapt sistemul de control periferic al lungimii acestora. Un exemplu tipic de reflex de întindere este reflexul rotulian, în care lovirea tendonului rotulian determină descărcarea sincronă a alfa-motoneuronilor medulari ce determină contracţia reflexă a muşchiului cuadriceps. Fibrele senzitive Ia, sosite de la nivelul receptorilor anulo-spirali, nu fac sinapsă doar cu motoneuronul corespunzător. Ele emit

colaterale ce se distribuie la întregul agregat neuronal ce controlează mușchii sinergici de la nivelul articulației în cauză, determinînd cîmpuri de stimulare supra- sau subliminară (vezi capitolul anterior). Cu cît stimulul aferent este mai puternic, cu atît numărul de unități motorii interesate este mai mare. Alte colaterale, fac sinapsă cu interneuronii inhibitori care, la rîndul lor inhibă alfa-motoneuronii mușchilor antagoniști determinînd simultan relaxarea acestora. Ansamblul unităților motorii care acționează simultan sau în opoziție la nivelul unei singure articulații, este denumit unitate miotatică. Unitatea miotatică, creată prin interconexiunile centrale, medulare reacționează ca un ansamblu la modificarea lungimii fiecărui mușchi component.

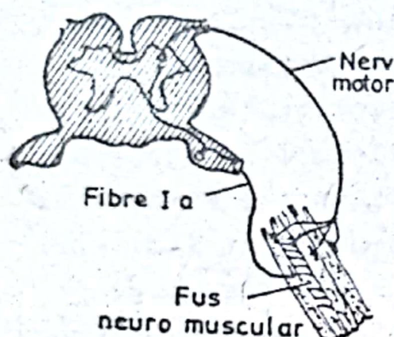


Fig. 102
Reflexul miotatic

Reflexele miotatice diferă după modul în care se realizează întinderea mușchiului. Intinderea lentă, continuă, determină reacții reflexe statice de intensitate redusă în timp ce întinderea bruscă rapidă, determină reacții puternice denumite reflexe miotatice de tip dinamic.

Chiar și în condiții de repaus normal receptorii primari din fusurile neuromusculare transmit descărcări cu rol tonic. Frecvența acestor descărcări crește atunci cînd mușchiul este întins dar poate să scadă atunci cînd mușchiul se scurtează. Scurtarea, mai ales rapidă, a mușchilor determină așa zisul reflex miotatic negativ. Scăderea frecvenței impulsurilor din receptorii primari aduce după sine scăderea tonusului muscular în mușchiul în cauză și sinergiștii săi odată cu creșterea tonusului în mușchii antagoniști.

Prin natura sa, reflexul de întindere joacă un rol important în ponderea contracțiilor musculare și în special a celor puternice. Datorită acestor reflexe miotatice caracterul sacadat al contracțiilor musculare declanșate brusc (de exemplu prin căile corticospinale) este modificat. Intrarea în contracție a mușchilor antagoniști și tendința de relaxare a agoniștilor se opun comenzii inițiale și fac mișcarea lină și adecvată contextului general în care se desfășoară.

In cadrul reflexului miotatic un rol deosebit de important îl joacă așa zisa "buclă gama". Gama-motoneuronii medulari, de dimensiuni reduse, participă la controlul lungimii mușchiului realizînd un adevărat servomecanism (fig. 103). Determinînd, mai ales prin fibrele gama dinamice, contracția extremităților fibrei intrafusale cu sac nuclear, fibrele gama pun sub tensiune receptorii primari anulo-spirali care declanșează reflex activitatea alfa-motoneuronilor și contracția fibrelor extrafusale. Prin scurtarea acestora, se anulează tensiunea de la nivelul receptorilor primari, care își reduc activitatea. In acest mod, motoneuronii gama pot pune indirect în acțiune motoneuronii alfa determinînd contracția mușchiului pînă la atingerea unei lungimi predeterminate indiferent de sarcina căreia trebuie să-i facă față mușchiul. Bucla gama are o importanță deosebită în activitatea musculară de menținere a posturii. In această activitate mușchii extensori ai membrului inferior, ai centurii pelvine și ai spatelui, trebuie să-și mențină printr-o contracție îndelung susținută o lungime fixă. Menținerea acestei lungimi se realizează reflex prin bucla gama.

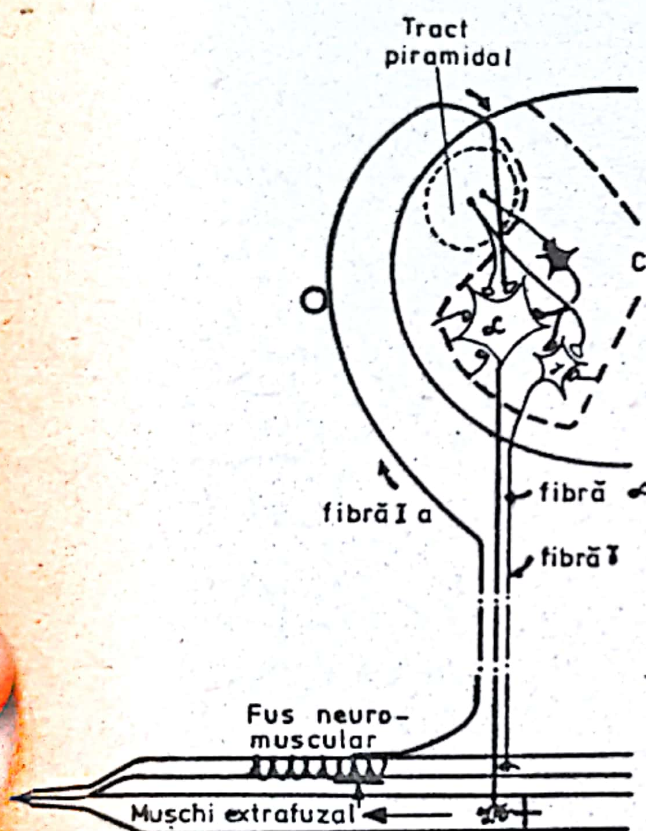


Fig. 103 - Bucla gama

Bucla gama participă și la reglarea tonusului muscular. Acesta reprezintă consecința descărcării lente și continue a motoneuronilor alfa. O bună parte din această activitate musculară bazală se datorează impulsurilor aferente de la nivelul fusurilor neuromusculare. Stimularea fibrelor gama eferente determină accelerarea acestor descărcări și creșterea tonusului muscular. Reducerea activității gama scade tonusul muscular. Ca și motoneuronii

alfa, motoneuronii gama sînt puşi în acţiune de formaţia reticulată facilitatoare bulbară stimulată la rîndul său de cerebel, nucleii bazali şi chiar de scoarţa cerebrală. In afara acestor căi extrapiramidale, intrarea sau ieşirea din activitate a neuronilor citaţi se realizează direct sau prin intermediul celulelor intercalare de către sistemul căilor piramidale cortico-spinale.Rolul şi importanţa acestor căi în activitatea musculară va fi subliniată în capitolele următoare.

In concluzie, se poate considera că reflexul miotatic de întindere reprezintă mecanismul periferic esenţial de control al contracţiei musculare în funcţie de lungimea muşchiului. El se poate realiza fie direct, prin sistemul alfa ce acţionează ca un comparator al lungimii fibrelor extrafusale cu cele intrafusale fie indirect ,prin sistemul gama ce acţionează ca un servomecanism. Ambele sisteme sînt activate în cazul mişcărilor voluntare rapide, fapt ce permite contracţia la unison a fibrelor extra şi intrafuzale împiedecînd apariţia influenţelor miotatice inhibitoare. In cazul contracţiilor îndelungate de menţinere a posturii unui anumit segment, intervine aproape exclusiv bucla gama atît pentru extensori cît şi pentru flexori. Sub acţiunea acesteia, tonusul ambelor categorii de muşchi creşte semnificativ, realizînd rigiditatea necesară.

Reflexul de tendon: Receptorii tendinoşi Golgi, puşi sub tensiune prin contracţia fibrelor musculare, determină apariţia unor semnale în fibrele senzitive de tip Ib. Aceste fibre se termină la nivelul unor interneuroni medulari care se proiectează la rîndul său pe alfa-motoneuronii din coarnele anterioare. Arcul reflex este prin urmare cel puţin disinaptic. Avînd în vedere caracterul inhibitor al interneuronului, reflexul realizat pe această cale este inhibitor. Stimularea receptorilor Golgi determină inhibiţia motoneuronilor ce comandă muşchiul în cauză şi sinergiştii săi. Si în acest caz se aplică principiul inervaţiei reciproce în sensul că inhibiţia şi relaxarea muşchilor sinergişti se însoţeşte de activarea grupei musculare antagonice. Reflexul reprezintă un important mecanism de control al tensiunii musculare. Cînd aceasta creşte peste o anumită limită, se blochează reflex activitatea alfa motoneuronilor şi se produce relaxarea. Cînd tensiunea scade, activitatea fibrelor I-b se reduce şi excitabilitatea motoneuronilor creşte, determinînd intensificarea contracţiei. Acest

servomecanism este controlat de impulsurile aferente cu originea în etajele superioare care stabilesc nivelul de excitabilitate al neuronilor implicaţi. Impulsurile facilitatoare centrale măresc sensibilitatea sistemului la stimulii sosiţi în receptorii Golgi. Absenţa stimulilor excitatori centrali scade sensibilitatea sistemului care devine aproape inoperant. In acest mod structurile centrale stabilesc nivelul tensiunii la care se menţine muşchiul. Sistemul de control al tensiunii prin reflex de tendon acţionează independent de sistemul de control al lungimii (prin reflex de întindere). Astfel se asigură menţinerea unei tensiuni constante chiar atunci cînd variaţiile de lungime ale muşchilor determină reflex modificarea cursului contracţiei. Un exemplu tipic în acest sens este menţinerea unei tensiuni constante în timpul cositului, cînd muşchii se scurtează treptat.

Reflexul de control al velocităţii : In afara celor două sisteme de control - al lungimii (reflexul miotatic) şi tensiunii (reflex de tendon) - se discută astăzi şi existenţa unui sistem reflex de control al velocităţii contracţiei musculare. (fig. 104). In acest sistem sînt implicaţi motoneuronii gama-

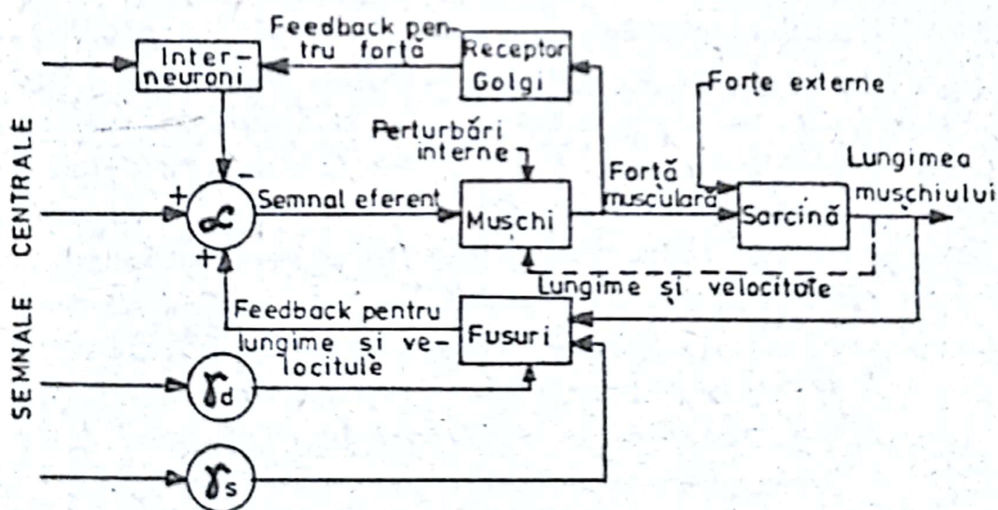


Fig. 104 - Reglarea lungimii, forţei şi velocităţii de contracţie în muşchii striaţi

dinamici (vezi mai sus) şi motoneuronii beta. Determinînd contracţia fibrelor intrafusale cu saci nucleari, aceşti neuroni sensibilizează receptorii primari la viteza cu care se produce modificarea de lungime a fibrei musculare. Contracţiile şi relaxările

bruşte sînt încetinite ca urmare a acţiunii de sens contrar declanşate reflex de aceşti receptori. Substratul anatomic al acestui mecanism nu este deocamdată satisfăcător clarificat.

Reflexul de flexie-retragere de origină musculară: Intinderea uşoară a unui muşchi flexor sau extensor determină flexia articulaţiei în cauză şi tendinţa la retragerea membrului respectiv. In acesta caz sînt stimulaţi receptorii secundari, de pe fibrele intrafusale secundare. Calea aferentă este reprezentată de fibrele senzitive mai subţiri de tip II. Arcul reflex este multineuronal şi astfel organizat încît, întotdeauna muşchii flexori din membrul respectiv se contractă în timp ce muşchii extensori se relaxează (indiferent de origina stimulului). Reflexul este cunoscut şi sub denumirea de reflex de întindere-flexie.

D. REFLEXE MEDULARE DE ORIGINE CUTANATA

Stimularea receptorilor cutanaţi (de atingere, presiune, termici, dureroşi) determină, pe calea fibrelor senzitive, lansarea unor semnale ce ajung la interneuronii medulari. Aceştia, proiectîndu-se pe motoneuroni, determină acte reflexe segmentare sau plurisegmentare ce reprezintă de obicei mijloace imediate de protecţie împotriva acţiunii nocive a mediului (reflexe nociceptive).

Reflexul de flexie (fig.). Stimulii de origină cutanată, ajunşi în măduvă pe calea fibrelor senzitive de tip II, III sau IV, intră în conglomeratele de interneuroni medulari. Aceste conglomerate, organizate în circuite divergente, de inhibiţie reciprocă sau reverberante (vezi mai sus) asigură: divergenţa stimulilor la toţi motoneuronii agonişti necesari, blocarea antagoniştilor şi eventual prelungirea activităţii prin postdescărcare receptivă după ce stimulul a încetat.

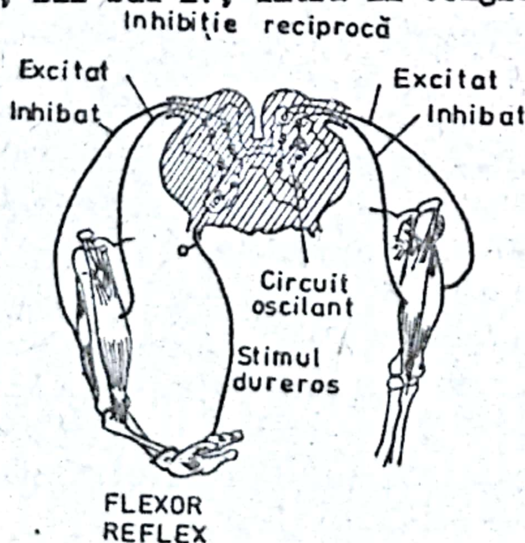


Fig. 105 - Reflexul de flexie

Contracţia muşchilor flexori are aspectul prezentat în figura alăturată (fig.105).

După o scurtă latență, contracția atinge un maximum, urmat de o ușoară scădere explicată prin oboseala caracteristică tuturor actelor reflexe medulare cu caracter integrat. După încetarea stimulului flexia se reduce treptat. Această postdescărcare se datorează circuitelor reverberante interesate. Antrenarea unui număr mare de mușchi nu se realizează decît în cazul stimulării puternice cu caracter nociceptiv.

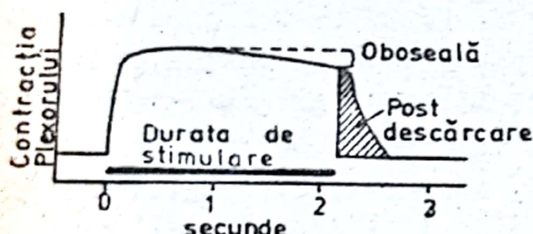


Fig. 106 - Inregistrarea reflexului de flexie.

In cadrul acestei organizări generale există numeroase circuite cu caractere particulare, distincte. Datorită acestor particularități în reflexul de flexie participă cu precădere mușchii ce au eficiență maximă în îndepărtarea segmentului corporal de zona de acțiune a stimulului. Modificarea punctului de stimulare determină schimbarea modului de răspuns. De localizarea și intensitatea stimulării depind și servomecanismele de control antrenate care stabilesc poziția finală în care se oprește mișcarea de flexie. Urmînd principiile convergenței și divergenței stimulilor în grupurile neuronale, reflexul de flexie poate fi localizat la nivelul unui grup muscular limitat, la nivelul unui singur membru sau poate interesa și membrul opus sau chiar întreaga musculatură. Această proporționalitate dintre intensitatea stimulilor și amploarea reacției de răspuns enunțată adesea ca una dintre legile activității reflexe a fost în amănunt detaliată de Pflügers (vezi și manualul de lucrări practice).

<u>Reflexul de extensie încrucișată</u>: După cca.200-500 msec. de la inițierea reflexului de flexie într-unul din membre, în membrul opus apare extensia ce tinde să contribuie la îndepărtarea completă a organismului de stimul. In această reacție reflexă este interesat un număr mai mare de interneuroni decît în cazul reflexului de flexie inițial. Astfel se explică latența mai mare a răspunsului. Dealtfel extensia încrucișată se menține și un timp oarecare după ce reflexul de flexie a încetat (fig. 106). Colateralele interneuronilor care stimulează motoneuronii flexori ipsilaterali trec de partea opusă a măduvei și determină stimularea neuronilor exten-

sori şi inhibiţia neuronilor flexori controlaterali.

Inervaţia reciprocă : Datele obţinute prin studiul reflexelor spinale au permis să se stabilească existenţa relaţiilor reciproce atît între motoneuronii cu acţiune antagonică asupra musculaturii ipsilaterale cît şi între motoneuronii cu acţiune similară asupra musculaturii din două segmente simetrice. Prin inervaţie reciprocă, acelaşi stimul determină excitarea unui muşchi şi relaxarea muşchiului antagonist (inhibiţie reciprocă). Prin mecanism similar, acelaşi stimul determină contracţia unui muşchi ipsilateral şi relaxarea aceluiaşi muşchi controlateral.

Fenomenul de "oboseală" şi "ricoşeu" în cazul reflexelor polisinaptice. Scăderea progresivă a excitabilităţii neuronilor din centrul nervos interesat în desfăşurarea actului reflex determină scăderea progresivă a activităţii motoneuronilor (oboseală). Tot datorită acestei scăderi a excitabilităţii a doua contracţie reflexă a unui muşchi nu poate fi obţinută decît la un anumit interval după cea precedentă. In schimb, datorită inervaţiei reciproce, contracţia reflexă a muşchiului antagonist sau a agonistului de partea opusă, este exacerbată. Fenomenul este cunoscut sub denumirea de "ricoşeu" sau "rebound".

Reflexul pozitiv de suport : presiunea uşoară exercitată la nivelul tălpii unui picior determină extensia reflexă a întregului membru. Reflexul este evident în cazul în care măduva este izolată de etajele superioare (animal spinal).

Reflexul de scărpinare: este un reflex polisinaptic complex, deosebit de bine dezvoltat la animalele inferioare. Prin antrenarea unui număr deosebit de mare de neuroni se realizează deplasarea unui membru la locul precis al stimulării şi executarea contracţiilor alternative necesare eliminării stimulului. Este evident la animale spinale.

E. REFLEXE MEDULARE DE ORIGINĂ ARTICULARĂ

Faptul că zonele articulare sînt deosebit de dense din punct de vedere proprioceptiv crează posibilitatea ca poziţia acestor articulaţii să reprezinte stimulul declanşator a unor reacţii reflexe de mare complexitate cum ar fi reflexele medulare de postură şi locomoţie. Datorită importantelor influenţe de origine

centrale aceste reflexe au putut fi studiate în detaliu doar pe animale spinale sau pe oameni cu secţiuni medulare accidentale.

Reflexul de ridicare: Un animal spinal culcat pe o parte execută mişcări prin care încearcă să se ridice. Acest fapt demonstrează că măduva joacă şi un rol integrativ în menţinerea posturii. Acest rol este mascat în mod normal de activare importantă a etajelor superioare.

Reflexul ritmic de mers : La animalul spinal aflat în poziţie verticală se produc contracţii ritmice de flexie-extensie a membrelor. Aceste contracţii sînt alternative în membrele simetrice (prin inervaţie reciprocă). Ele se explică astfel: flexia înainte a membrului determină reciproc relaxarea extensorilor. Cînd prin obiseală flexia tinde să se oprească se produce datorită fenomenului de "ricoşeu" contracţia extenrilor ş.a.m.d. La această activitate complexă ar putea participa şi reflexul miotatic de întindere. La astfel de animale devine evident şi un alt mod de integrare neuronală prin inervaţie reciprocă. Flexia membrului posterior se însoţeşte de flexia membrului anterior controlateral şi invers. Uneori, se poate observa reflexul de "galop" în care ambele membre anterioare se deplasează în aceeaşi direcţie în timp ce membrele posterioare se mişcă în direcţie opusă. Reflexul ritmic de mers se realizează printr-un stimul unilateral (de ex.: extensia uşoară a unui membru) în timp ce reflexul de galop apare prin stimulare bilaterală simetrică.

F. REFLEXE MEDULARE ÎNSOŢITE DE SPASM MUSCULAR

O serie de stimuli nociceptivi deosebit de intenşi pot provoca contracţii musculare puternice şi prelungite. Din această categorie face parte :

Crampa musculară : explicată pînă nu de mult printr-o contracţie musculară locală fără participare neurogenă, crampa musculară se consideră a fi de natură reflexă. Factori iritanţi la nivel de muşchi (frig, efortul de acumulare de produşi acizi, hipoxia prin deficit de irigare) determină stimularea receptorilor la durere sau de alt tip care, la rîndul lor, declanşează contracţia musculară reflexă. Această contracţie contribuie la stimularea în continuare a receptorilor creînd o buclă de feed-back pozitiv ce

accentuează crampa. O manevră simplă de reducere a contracţiei ar fi cea de a contracta voluntar şi puternic muşchii agonişti din membrul opus. Prin inhibiţie reciprocă se realizează adesea ameliorarea crampei.

Contractura muşchilor abdominali din peritonită: Iritaţia nociceptivă a peritoneului parietal prin procesul inflamator determină spasmul muşchilor abdominali. In cursul intervenţiilor pe abdomen, lezarea operatorie a peritoneului determină prin acelaşi mecanism creşterea presiunii intraabdominale şi expulzarea anselor intestinale prin plagă. Pentru a asigura condiţiile de lucru este necesară o anestezie profundă.

Spasmul muscular din cazul fracturilor: reprezintă un impediment major în poziţionarea corectă a fragmentelor osoase. Si în acest caz relaxarea musculară se obţine doar prin blocajul anestezic riguros.

Reflexul "în masă" : In cazul unor stimuli nociceptivi deosebit de puternici la animale spinale şi om, este antrenată activitatea majorităţii centrilor reflexi medulari avînd drept consecinţă apariţia unui spasm puternic al muşchilor flexori la care se asociază evacuarea intestinului gros şi a vezicii urinare, creşterea bruscă a presiunii arteriale şi transpiraţii profuze. Durata mare a acestui reflex asemenător cu marea criză din epilepsie (generată de activarea corticală), lasă să se presupună intrarea în activitate a numeroase circuite reverberante.

G. ROLUL CENTRILOR SUPERIORI IN CONTROLUL ACTIVITATII MEDULARE REFLEXE (SOCUL SPINAL)

Afluxul de semnale din centrii superiori reprezintă o condiţie esenţială pentru desfăşurarea activităţii medulare normale. Originea, proiecţia şi rolul acestor căi descendente vor fi detaliate în capitolele ulterioare. Este de subliniat faptul că abundenţa inervaţie a neuronilor intercalari şi motori joacă un rol important atît în declanşarea motricităţii voluntare, semivoluntare şi automate comandate de centrii superiori cît şi în modularea reacţiilor reflexe cu sediu medular. Separarea măduvei de etajele superioare prin transecţiune experimentală sau accidentală determină pierderea motricităţii voluntare, abolirea sensibilităţii. In afara acestor manifestări definitive se dezvoltă şi o

areflexie totală tranzitorie cunoscută sub denumirea de şoc spinal. Acest fenomen se explică astfel: în condiţii normale axonii de origine supraspinală descarcă prin sutele de sinapse medulare, trenuri de stimuli de joasă frecvenţă care întreţin o excitabilitate crescută a neuronilor medulari. Prin întreruperea aferenţelor de origină centrală această stare de tonus bazal nu se mai menţine, şi excitabilitatea medulară scade semnificativ. Areflexia din şocul spinal se explică prin acest mecanism. Cu cît specia este mai "encefalizată" cu atît şocul spinal durează mai mult. La om areflexia durează în medie 2 pînă la 6 săptămîni. După acest interval, excitabilitatea începe să se restabilească şi apare o activitate reflexă minimă (se schiţează reflexe de apărare nocioeptive reduse, reflexe sfincteriene, genitale). In cursul acestei perioade excitabilitatea se menţine la nivele subnormale timp de 2 săptămîni sau chiar cîteva luni. După acest interval se dezvoltă o hiperexcitabilitate limitată iniţial la activitatea flexorilor. In acest moment poate apare reflexul în masă descris mai sus.Abia după 1-2 ani de la leziune, apare o hiperexcitabilitate şi pe extensori manifestată prin reflexe de ridicare puternice. In această etapă toate reflexele medulare sînt hiperactive, spastice şi însoţite adesea de tremurături (clonus).

H. REFLEXE MEDULARE CU IMPORTANTA CLINICA

Desfăşurarea normală a unui act reflex depinde de integritatea anatomo-funcţională a arcului reflex pe care acesta se realizează. Datorită acestui fapt, provocarea unui reflex şi urmărirea modului în care acesta se desfăşoară, reprezintă o importantă modalitate de examinare clinică în bolile neurologice ce afectează diverse segmente medulare sau căi nervoase periferice. După zona receptoare interesată, aceste reflexe pot fi superficiale sau profunde:

A. Reflexele superficiale se obţin prin stimularea unor zone cutanate la nivelul membrelor şi trunchiului.

1. Reflexul cutanat plantar: explorează integritatea centrilor somatomotori de la nivelul L_4-S_2. Stimularea ce se realizează pe marginea externă a regiunii plantare, de la călcîi spre degete, determină flexia plantară a tuturor degetelor. Pînă la

vîrsta de 12-18 luni, reflexul este inversat (halucele se flectează dorsal) şi generalizat (apar şi alte contracţii reflexe).

2. Reflexul Babinski: este un reflex patologic ce apare în lezarea căilor piramidale. Aceeaşi stimulare ca cea de mai sus determină flexia dorsală a halucelui şi flexia plantară cu răsfirarea celorlalte degete (semnul "evantaiului"). Apare uneori şi rotirea internă a piciorului precum şi contracţia tensorului fasciei lata. Semnul Babinski (flexia dorsală a halucelui) poate fi declanşat şi prin alte manevre de stimulare cum ar fi : apăsarea feţei anterioare a tibiei de sus în jos (semnul Oppenheimer), comprimarea musculaturii gambei (semnul Gordon), etc.

3. Reflexele abdominale : excitarea cu un obiect moderat ascuţit a tegumentelor abdominale determină contracţia musculaturii subjacente evidenţiată prin deplasarea ombilicului. Reflexele se obţin pe bolnavul aflat în decubit dorsal cu genunchi flectaţi şi sînt următoarele :

- Reflexul epigastric (T_5-T_7): în care stimulul se aplică de la rebordul costal spre ombilic.
- Reflexul abdominal superior (T_7-T_9) în care stimulul se aplică paralel cu rebordul costal.
- Reflexul abdominal mijlociu (T_9-T_{10}): realizat prin stimularea pielii regiunii abdominale mijlocii dinspre laturi spre ombilic.
- Reflexul abdominal inferior (T_{10}-T_{12}-L_1): obţinut prin stimulare paralelă cu arcada inguinală sau oblică spre ombilic.

4. Reflexul cremasterian (L_1-L_2): poate fi declanşat prin stimularea feţei interne a coapsei, cu membrul inferior în abducţie şi rotaţie externă. Se observă ridicarea testicului de aceeaşi parte, datorită contracţiei cremasterului.

5- Reflexul fesier (S_1) - stimularea pielii din regiunea fesieră sau subfesieră produce contracţia muşchiului mare fesier.

6. Reflexul anal extern (S_3) - stimularea pielii din regiunea anală la pacientul în poziţie genu-pectorală, determină contracţia reflexă a sfinxterului şi chiar a muşchilor fesieri de aceeaşi parte.

7. Reflexe nocioceptive de automatism medular. Stimulii

dureroşi aplicaţi la nivelul membrelor inferioare nu determină reacţii reflexe importante la individul normal, la care centrii medulari sînt supuşi influenţelor inhibitorii centrale. Singura reacţie ce apare poate fi declanşată prin ciupirea plantei şi constă din flexia celor trei segmente ale membrului inferior. Leziunile ce implică secţiunea transversală a măduvei cu paralizie (paraplegie), permit obţinerea unor reflexe similare celor observate la animalul spinal (vezi mai sus). Din această categorie fac parte: reflexul de triplă flexie, reflexul de extensie încrucişată, etc.

Cea mai superioară zonă de stimulare capabilă să determine aceste reflexe indică sediul leziunii medulare.

B. Reflexele profunde: sînt decbicei reflexe miotatice declanşate prin stimularea receptorilor musculo-tendinoşi. Datorită zonei de stimulare aceste reflexe au fost denumite şi osteo-tendinoase. Ele se obţin prin percuţia tendoanelor sau periostului. In sens caudo-cranial cele mai importante reflexe profunde sînt următoarele:

1. Reflexul ahilian (L_5-S_2): percuţia tendonului lui Ahile determină flexia plantară a plantei prin contracţia muşchiului triceps sural.

2. Reflexul medioplantar (L_5-S_2): percuţia plantei determină contracţia tricepsului sural.

3. Reflexul rotulian (L_2-L_4). Percuţia tendonului rotulian determină extensia gambei prin contracţia muşchiului quadriceps femural.

4. Reflexul adductorilor (L_2-L_4). Percuţia condilului intern femural determină contracţia adductorilor.

5. Reflexul tibio-femural posterior (L_4-S_1). Contracţia muşchilor semitendinos şi semimembranar poate fi declanşată prin percuţia inserţiei inferioare a acestor muşchi.

6. Reflexul peroneo-femurul posterior (L_5-S_2). Percuţia inserţiei inferioare a bicepsului femural determină flexia gambei şi o uşoară rotaţie externă a coapsei.

7. Reflexele abdominale profunde (T_5-T_{12}). Percuţia la nivelul rebordului costal, la nivelul ultimilor cartilagii cosrale, a extremităţii inferioare a sternului şi a simfizei pubiene determină contracţia musculaturii abdominale.

8. Reflexul cubito-pronator (C_6-T_1). Percuţia apofizei stiloide a cubitusului produce pronaţia antebraţului şi adducţia pumnului.

9. Reflexul tricipital (C_6-C_8). Extensia antebraţului pe braţ poate fi provocată prin percuţia tendonului muşchiului tricipital.

10. Reflexul bicipital (C_5-C_6). Reprezintă flexia antebraţului cu supinaţie declanşată prin percuţia tendonului distal a muşchiului biceps.

11. Reflexul stiloradial (C_5-C_6). Percuţia apofizei stiloide radiale determină flexia antebraţului pe braţ cu supinaţie.

12. Reflexul deltoid (C_5-C_6). Abducţia braţului poate fi declanşată prin percuţia tendonului muşchiului deltoid în partea laterală a braţului.

13. Reflexul marelui pectoral (C_5-T_1). Percuţia mediată a tendonului marelui pectoral determină adducţia şi rotaţia internă a braţului.

14. Reflexul acromial (C_4-T_1). Percuţia acromialului produce flexia şi, pronaţia antebraţului şi uneori flexia degetelor.

Modificarea reflexelor profunde cu sediul medular

Desfăşurarea normală a reflexelor osteotendinoase poate fi alterată în cele mai diverse afecţiuni neurologice interesînd una sau mai multe verigi ale arcurilor reflexe corespunzătoare. In cazul anumitor reflexe(ahilian,rotulian), aceste modificări au fost obiectivate prin reflexografia descrisă în cadrul lucrărilor practice.

Prin observaţie clinică se poate descrie fie o diminuare pînă la dispariţie a acestor reflexe (hipo sau areflexie) fie o exagerare a acestor reflexe (hiperreflexie). In explicarea hipo- sau areflexiei pot fi implicate leziunile arcului reflex (căi sau centri), incapacitatea de răspuns a efectorilor, leziunile masive şi brutale ale căilor motorii descendente. Exagerarea reflexelor apare în tetanie, în perioada "iritativă" cu care debutează leziunile arcului reflex (polinevrite), sau în perioada de contractură a sindromului piramidal.

III. FUNCTIA VEGETATIVA A MADUVEI

Faptul că la animalul şi omul spinal, reflexul "în masă" este însoţit de importante manifestări reflexe vegetative, demonstrează că măduva conţine numeroase structuri vegetative cu rol de conducere sau de centri organovegetativi reflecşi (vezi pentru detalii capitolul de fiziologie a sistemului nervos vegetativ).

Centrii vegetativi sînt dispuşi de o parte şi de alta a canalului ependimar, atît în pars intermedia cît şi în tractusul intermediolateral al măduvei dorsolombare şi sacrate. Cele două coloane de celule sînt unite transversal prin celulele intercalate ale lui Laruelle. Centrii preganglionari ai simpaticului periferic se localizează în segmentul dorsolombar C_8-L_2. Unii au funcţii specializate: centrul midriatic Budge (C_8-D_2), centrul respirator medular ce funcţionează doar la nou născuţi (D_3-D_5), centrii teritoriului visceral supradiafragmatic (măduva cervico-dorsală), centrii viscerali subdiafragmatici (D_5-D_{10}) pentru marele splanhnic, D_{12}-L_2 pentru viscerele pelvine.. O parte dintre aceşti centri sînt eşalonaţi metameric. Acesta este cazul centrilor vasomotori şi suderali destinaţi capului şi gîtului (D_1-D_4), membrelor superioare (D_4-D_7) şi celor inferioare (D_{10}-L_1). Distribuţia centrilor pilomotori este de acelaşi tip (D_1-D_2 pentru cap şi gît; D_2-D_3 pentru torace, D_4-D_8 pentru membrele inferioare). Centrii vasodilatatori se dispun în imediata vecinătate a canalului ependimar, de-a lungul întregii măduve.

Centrii reflecşi parasimpatici sînt localizaţi în măduva lombo-sacrată. Ei coordonează acte reflexe importante cum ar fi defecaţie (centrul anospinal S_1-S_3), erecţia (S_2-S_3), micţiunea (S_1-S_2). Activitatea acestor centrii este completată cu o componentă inhibitorie de centrii simpatici intestinoinhibitori (L_1-L_4 pentru colon) sau vezicali (L_1-L_4). Centrul simpatic al ejaculării este localizat cu puţin mai sus de cel erector (L_1-L_3)

Actele reflexe legate de existenţa centrilor descrişi au fost detaliate în capitolele afectate reglării diferitelor funcţii.

<u>Reflexe vegetative cu importanţă clinică</u>: ca şi în cazul funcţiei somatomotorii, funcţia vegetativă a măduvei poate

fi investigată şi prin provocarea unor acte reflexe cum ar fi:

- reflexul anal intern (S_3-S_5) - contracţia sfincterului anal intern la introducerea unui deget în anus ;
- reflexul bulbo cavernos (S_3-S_4) contracţia bulbo-cavernosului şi a sfincterului anal la comprimarea penisului sau clitorisului;
- reflexul scrotal - contracţia lentă a muşchiului dartos la stimularea perineului cu un ac sau cu un obiect rece;
- reflexul pilomotor - contracţia muşchilor pilomotori după stimularea cutanată cu un obiect rece.

Reflexele vasomotorii,cardiace,pupilare,digestive etc. sînt mai bogate în informaţii dar se adresează cu precădere etajelor superioare de reglare vegetativă.

IV. FUNCTIA DE CONDUCERE A MADUVEI

Căile ascendente şi descendente medulare vor fi discutate pe larg odată cu funcţia de recepţie şi conducere a diverşilor analizatori precum şi împreună cu funcţia motorie a structurilor nervoase supramedulare.

Funcţia de conducere ascendentă - este realizată prin căile sensibilităţii exteroceptive termoalgezice (fasciculul spinotalamic posterior şi spinotectal) şi tactile (spinotalamic anterior, Goll şi Burdach), precum şi prin căile proprioceptive (fasciculele spinocerebeloase Flechsig şi Gowers, spino-reticulo-cerebelos, spino-olivar, spino-vestibular). Sensibilitatea viscerală este condusă fie pe calea spinotalamică, fie prin reţeaua reticulată periependimară şi formaţia reticulată bulbomezencefalodiencefalică.

Funcţia de conducere descendentă - se realizează prin căile piramidale corticospinale precum şi prin fasciculele aparţinînd sistemului extrapiramidal (rubro-, tegmento-, tecto-, vestibulo-, olivo-spinale etc.). La cele din urmă se adaugă sistemul fasciculelor reticulo-spinale implicate în coordonarea activităţii vegetatăve a măduvei. Axonii căilor piramidale fac sinapsă mai ales cu motoneuronii alfa în timp ce căile extrapiramidale fac sinapsă de predilecţie cu motoneuronii gamma.

FIZIOLOGIA ENCEFALULUI

In ultimii ani, majoritatea tratatelor de anatomie, dar mai ales cele de fiziologie prezintă sistemul nervos central sub formă integrată. In acest mod se discută participarea tuturor formaţiunilor nevraxiale la realizarea funcţiei sistemelor senzitivo-senzoriale şi efectoare ale organismului.

In aceste condiţii, încercarea noastră de tratare separată a fiziologiei fiecărui element component al encefalului apare destul de dificilă, ca realizare, dar credem că din punct de vedere didactic o astfel de conduită cîştigă în valoare, facilitînd înţelegerea rolului fiecărei părţi componente în economia generală a organismului.

Considerăm totuşi că pentru formarea unei idei de ansamblu, rezumarea aspectului integrativ atît al sistemelor aferente cît şi eferente ale nevraxului va fi de un real folos pentru studentul care şi-a însuşit treptat fiziologia fiecărui segment separat.

Fiziologia trunchiului cerebral

Este cunoscut faptul că încă din stadiul trivezicular de evoluţie ontogenetică a encefalului se realizează o delimitare între viitoarele componente ale ansamblului cunoscut sub numele de trunchi cerebral. In această ordine de idei mezencefalul va cuprinde formaţiuni care fac tranzacţia între etajele subjacente ale sistemului nervos central şi structurile derivate din vezicula craniană (prozencefalul) a căror dezvoltare vor atinge culmi de organizare morfofuncţională la nivelul scoarţei cerebrale. Astfel în timp ce porţiunea ventrală a mezencefalului (pedunculii cerebrali) este sediul unor activităţi mai simple caracteristice rombencefalului şi mai ales măduvei, segmentul dorsal (corpii cvadrigemeni) îşi creiază relaţii predominent cu diencefalul şi unele regiuni telencefalice.

Rombencefalul, formaţiune existentă în stadiul trivezicular, se va divide realizînd în partea inferioară apariţia bulbului rahidian iar către mezencefal, ventral puntea lui Varolio şi dorsal

cerebelului.

Din cele relatate anterior rezultă că trunchiul cerebral (bulb rahidian, puntea lui Varolio, pedunculii cerebrali şi tuberculii cvadrigemeni) plasat între măduva spinării şi etajele superioare ale encefalului va realiza joncţiunea directă între cele două extreme de SNC, iar pe de altă parte le va conecta la cerebel.

In partea sa inferioară, trunchiul cerebral continuă fără o delimitare netă măduva spinării astfel încît aşa cum vom vedea din punct de vedere fiziologic nu vom întîlni aspecte particulare care să diferenţieze cele două formaţiuni.

Deasupra rădăcinilor primului nerv spinal (mijlocul arcului atlasului), locul de separare anatomică, se observă o restructurare atît a substanţei albe, dar mai ales a celei cenuşii. Oricare ar fi concepţia care încearcă să explice aceste transformări, asistăm de la acest nivel în sus la o fragmentare a coloanelor de substanţă cenuşie (prezente la nivel muscular) în nuclei bine individualizaţi, iar fasciculele de fibre îşi modifică în mare măsură traiectul. Alături de acest aspect apar o serie de mase neuronale ce imprimă particularităţi în activitatea fiecărui segment, iar formaţia reticulată capătă o dezvoltare mult mai mare şi ca urmare apar aspecte funcţionale cu o importamţă deosebită pentru întregul organism.

Din punct de vedere funcţional şi la nivelul trunchiului cerebral întîlnim cele două aspecte discutate la capitolul măduvei spinării şi imprimate de conţinutul structural :

- funcţia de centru reflex;
- funcţia de conducere.

Funcţia de conducere a trunchiului cerebral

Este asigurată de fasciculele de fibre cu direcţie ascendentă şi descendentă, dar şi de formaţiuni care îşi au sediul la acest nivel. Pe căi ascendente sînt conduse influxiuni nervoase ce poartă mesaje senzitive către formaţiunile superioare în timp ce descendent sînt transmise impulsuri motoare de la centrii superiori către cei din trunchiul cerebral şi măduva spinării. Trebuie de menţionat de asemenea că trunchiul cerebral reprezintă sediul de încrucişare a căilor atît ascendente cît şi descendente. In acest sens putem menţiona încrucişarea căilor sensibilităţii propriocep-

tive conştiente a axonilor celui de al doilea neuron (nucleul Goll şi Burdach) sau decusaţia piramidală pentru fasciculele ce cunosc influxurile motricităţii voluntare, etc.

Trunchiul cerebral conţine formaţiuni cu importanţă deosebită pentru conducerea influxurilor senzitive, şi motoare. Astfel la nivelul bulbului rahidian se găseşte cel de al doilea neuron al căii sensibilităţii proprioceptive situat în nucleii lui Goll şi Burdach. In aceste structuri sosesc impulsuri sensitive din regiunile homolaterale ale organismului, descriindu-se chiar o reprezentare topografică a acestuia (piciorul în zona medială şi caudomedială, gîtul lateral şi rostrolateral, între aceste două zone sînt proiectate celelalte părţi ale organismului).

La nivelul acestor formaţiuni se culeg potenţiale atît după stimularea nervilor periferici (aferenţi) cît şi a zonei somatosenzoriale de pe scoarţa cerebrală heterolaterală. Potenţialul evocat este alcătuit din două faze: negativă şi pozitivă. Unda negativă precede pe cea pozitivă şi este de durată mai scurtă.

Axonii neuronilor din ganglionul lui Goll şi Burdach după emergenţă din formaţiunile respective se încrucişează pe linia mediană, rostral faţă de decusaţia piriformă (senzitivă). Aceste fibre iau parte la formarea lemniscusului lateral, dispunîndu-se de asemenea topografic. Fibrele ce vin de la picior sînt cele mai ventrale, de la gît dorsale, iar restul corpului se proiectează între aceste două limite.

Este ştiut faptul că influxurile proprioceptive inconştiente nu străbat în întregime trunchiul cerebral. Astfel, excitaţii culese de la nivelul tendoanelor, muşchilor, articulaţiilor, periostul oaselor, ajung fie în scoarţa cerebeloasă de aceeaşi parte pe calea fasciculului spino-cerebelos direct care părăseşte bulbul rahidian pe calea pedunculilor cerebeloşi inferiori. Influxurile generate prin stimularea aceloraşi tipuri de receptori pot ajunge şi în scoarţa cerebeloasă heterolaterală prin intermediul fasciculului spino-cerebelos încrucişat, care însă străbate trunchiul cerebral, părăsindu-l doar la nivelul pedunculilor cerebrali.

Funcţia de centru reflex a bulbului rahidian

Aşa cum arătam în rîndurile de mai sus activitatea de centru reflex al bulbului face tranziţia dintre aspectele mai simple caracteristice în cea mai mare parte măduvei spinării şi reflexe din ce în ce mai complexe aşa cum de altfel vom întîlni şi în această regiune.

Gruparea diverşilor nuclei în bulbul rahidian imprimă de asemenea caracterul metameric (segmentar) întîlnit la nivelul măduvei spinării. Se poate vorbi de fapt de o reprezentare encefalomerică la nivelul tuturor formaţiunilor trunchiului cerebral.

Centri nervoşi prezentaţi în bulbul rahidian ca de altfel pe parcursul întregului trunchi cerebral pot fi clasificaţi în :

- centri somatici;
- centri vegetativi.

Centrii somatici asigură motilitatea unor organe cum ar fi limba (nucleul hipoglosului), faringe (vag şi glosofaringian), laringe (spinal-nucleul Winkler) cu rol deosebit în activităţi reflexe ca masticaţia, deglutiţia, fonaţia. De asemenea activitatea muşchilor sternocleidomastoidian şi trapez este comandată tot prin influxuri pornite de la nivel bulbar (n.spinal).

Dintre nucleii proprii, oliva bulbară face parte din sistemul extrapiramidal stabilind legături cu neuronii motori din coarnele anterioare ale măduvei spinării. In acelaşi timp neuronii din acest centru realizează sinapse şi cu nucleii nervilor oculomotori, participînd la reacţiile reflexe de orientare a globilor ocularişi capului (mişcări oculocencefalogire). Alături de aceste conexiuni, neuronii olivei bulbare stabilesc legături cu diferite zone ale cerebelului (flocculus, nodulus, piramidă, declive, uvula şi lobul anterior - porţiunea vermiană) de partea opusă.

Rolul bulbului rahidian în reflexele de orientare ale organismului.

Unul din cele mai importante roluri în activitatea motorie a organismului revine bulbului rahidian prin participarea sa la controlul echilibrului şi orientării în spaţiu. Importanţa acestei funcţii la om poate fi cu atît mai bine apreciată dacă se porneşte de la observaţia că în timp ce la animale suprafaţa de

sprijin a corpului este mult mărită întrucît susţinerea se face prin mai multe puncte de sprijin, la om, staţiunea bipedă a redus mult poligonul de susţinere. Situaţia este şi mai complicată deoarece membrele care asigură susţinerea organismului, sînt folosite şi în locomoţie. In aceste condiţii, sistemul respectiv trebuie să funcţioneze asemănător unui computer, intervenind în menţinerea poziţiei organismului în spaţiu (atît în repaus cît şi în mişcare), dar şi în determinarea poziţiei fiecărui segment al organismului în parte. Bulbul rahidian face parte integrantă din acest computer neuronal ajutînd la menţionarea echilibrului organismului prin intermediul reflexelor de orientare.

Cea mai simplă clasificare a reflexelor de orientare a organismului în spaţiu ţine seama de sursa excitaţiilor aferente. In acest context se desprind trei grupuri mari de reflexe de orientare: - labirintice, vizuale, proprioceptive şi probabil exteroceptive cu punct de plecare porţiunea proximală a membrelor şi axială a organismului, dar în primul rînd muşchii cefei.

Impulsuri senzitive de la nivelul acestor regiuni iniţiază un număr de reflexe cu rol în menţinerea echilibrului şi în orientarea organismului ca răspuns la accelerarea liniară sau angulară. După cum se observă formaţiunile receptoare sînt excitate în acest caz numai de accelerarea sau decelerare, adică la trecerea din stare de repaus la mişcare sau de la o mişcare mai lentă la una mai rapidă şi invers.

Cele mai multe dintre aceste reflexe se pot pune în evidenţă pe o pisică care se aruncă în aer. In această situaţie, atît receptorii vizuali cît şi cei labirintici sesizează că animalul se deplasează către în sus. In acelaşi timp receptorii labirintici detectează o mişcare de accelerare liniară orientată în sus. Imediat pisica are o reacţie de extensie a membrelor, realizînd proiecţia lor înainte pentru a se putea acroşa de orice obiect i-ar ieşi în cale în timpul deplasării sale către în sus. In momentul în care mişcarea de accelerare în sus încetineşte şi pisica are tendinţă de a reveni către sol, trebuie să-şi modifice poziţia în spaţiu. Astfel încît cu picioarele în extensie poate să-şi întindă din nou corpul în vederea întîlnirii acum cu orice obiect în revenire către sol. Cînd pisica revine spre sol, prima mişcare este de întoarcere a capului astfel încît faţa să se orienteze

către în jos apoi corpul, orientîndu-se astfel pentru a se așeza pe pămînt în cele patru labe.

Activitatea centrilor vestibulari

Nu vom prezenta în acest capitol datele privind funcționarea receptorilor vestibulari. Precizăm însă că maculele otolitice au rol în menținerea echilibrului static, generînd impulsuri care prin intermediul nervului vestibular ajung la nuclei vestibulari, informîndu-i în legătură cu situația organismului față de efectul gravitațional. De asemenea utricula are rol și în detectarea accelerației lineare. Accelerația angulară este sesizată de celulele senzitive din crestele canalelor semicirculare datorită mișcării endolimfei din interiorul lor. In timpul rotației sînt stimulate maxim celulele din canalul semicircular în al cărui plan se produce mișcarea.

Datorită numeroaselor conexiuni pe care nucleii vestibulari le contractă cu alte formațiuni din SNC, excitațiile care ajung de la nivelul receptorilor vestibulari declanșează o serie de reacții reflexe;

- reflexe fazice, așa cum am văzut că se realizau la pisica suspendată în aer ;
- reflex de redresare ;
- reflexe tonice cu rol în menținerea echilibrului.

Un exemplu de reflex de redresare se pune în evidență cînd un animal (iepurele) este ținut cu capul în jos în poziție verticală. După un timp el reușește să-și readucă capul la poziția normală, cu diametrul bitemporal orizontal și cu fanta bucală la un unghi de 45° sub linia orizontală.

Tonusul musculaturii trunchiului, membrelor și a globilor oculari este influențat de poziția capului în spațiu. Intervenția receptorilor vestibulari în repartiția tonusului în mușchii organismului va fi mai elocvent apreciată atunci cînd vom studia rigiditatea prin decerebrare. La un astfel de animal, tonusul mușchilor extensori ai membrelor este maxim cînd animalul este culcat pe spate, iar capul cu despicătura bucală la 45° față de orizontală. Tonusul acestor mușchi devine minim cînd animalul este plasat în poziție normală, iar despicătura bucală este mult coborîtă,(135° față de orizontală).

Reflexele tonice labirintice ale mușchilor globilor oculari sînt mai puțin evidente în mod normal, dar pot apărea evident în cazuri patologice.

Aceste posibilități multiple de intervenție a aparatului vestibular și a proiecțiilor sale centrale în menținerea echilibrului se datoresc în bună parte și complexității funcționale a nucleilor vestibulari. Astfel s-a observat că unii neuroni sînt activați într-un anumit tip de accelerație angulară în timp ce alții sînt inhibați. De asemenea unii neuroni corespunzători canalelor semicirculare descarcă impulsuri atît în stare de repaus cît și atunci cînd se produc accelerații angulare. Toți neuronii răspund la accelerații într-o direcție cu o creștere a descărcărilor de biopotențiale și cu o descreștere la accelerații în direcție opusă.

S-a descris o proiecție a receptorilor vestibulari la nivelul nucleilor vestibulari. Celulele senzoriale din canalele semicirculare orizontale sînt proiectate în nucleii vestibulari superior și medial.

Nucleii vestibulari dintr-o parte sînt legați cu cei de partea opusă, așa încît în timp ce neuronii dintr-un nucleu vestibular sînt activați,cei de partea opusă suferă o influență inhibitorie.

Inervația nucleilor vestibulari în reacțiile motorii sus menționate poate fi evidențiată prin stimularea diverselor grupe neuronale din această regiune. Stimularea cu intensitate redusă a nucleului vestibular lateral induce nistagmus cu componenta rapidă de partea stimulării. Excitarea electrică a nucleului Deiters induce potențiale de tip excitator în unii neuroni motori din coarnele anterioare medulare ce comandă contracția musculaturii extensoare a membrelor inferioare.

Centrii vegetativi bulbari

O importanță deosebită o prezintă centrii vegetativi bulbari. Datorită lor, bulbul rahidian este o formațiune cu implicații fiziologice, dar mai ales patologice deosebite întrucît el este sediul unor centri vitali - centrii respiratori și cardiomotori.

Reflexele vegetative cu centrii la nivelul bulbului

rahidian cunosc o gamă largă de complexitate. Astfel în bulb se găsesc centrii salivari inferiori, al tusei, strănutului, sughițului, deglutiției și vomei la care se alătură centri cu o complexitate deosebită cum ar fi centrii respiratori și cardiovasculari.

Reflexele salivare își au centrii atît în bulb cît și în punte. La aceștia ajung influxuri tactile și gustative ca urmare excitării terminațiilor nervilor lingual, glosofaringian și trigemen, răspîndite la nivelul limbii și mucoasei bucale. Centri salivari sînt influențați de formațiuni nervoase superioare; subliniem influența deosebită a scoarței cerebrale (reflexe condiționate salivare), ca de altfel și a unor formațiuni sînt demonstrate de apariția salivației după perceperea unor semnale gustative și olfactive plăcute. Pornindu-se de la aceste observații se descrie chiar o fază cefalică a salivației.

Tusea reprezintă o formă particulară de respirație, iar centrul său se găsește tot în planșeul ventriculului IV în apropierea centrului inspirator. In mod obișnuit, centrul tusei este pus în stare de activitate de către excitanții care vin de la nivelul diverselor segmente ale aparatului respirator (laringe, trahee, bronhii și pleură) prin intermediul nervului laringian superior și al pneumogastricului. El poate fi însă excitat și prin stimuli proveniți din sfera genitală (uter), digestivă (stomac), cardiacă, etc. Influxurile efectoare generate la nivelul acestui centru sînt conduse către mușchii corzilor vocale și respiratori prin intermediul nervilor respectivi.

Tusea este deci un act reflex care se manifestă sub forma unei succesiuni de expirații scurte, (explozive, sub formă sacadată). Prin relațiile intercentrale (c.tusei și c.inspirator) se comandă o inspirație profundă, apoi impulsurile efectoare determină închiderea glotei. In acest mod din cauza inspirației profunde care a determinat intrarea unei mai mari cantități de aer în arborele respirator și a închiderii glotei se crează o presiune crescută. După inspirație urmează expirația care pentru a fi eficientă antrenează în activitate, mușchii expiratori, presiunea aerului din teritoriul bronho-alveolar crește și mai mult. Intr-un anumit stadiu se reușește să se forțeze glota, producîndu-se o expirație sacadată. Concomitent cu ieșirea forțată a aerului, din căile respiratorii sînt antrenați și factorii (mucus, corpi străini, puroi, etc.) care

au determinat declanşarea acestui act reflex.

Strănutul este un alt reflex cu centru la nivelul bulbar. Zona respectivă bulbară este pusă în stare de activitate prin influxuri nervoase venite pe calea fibrelor senzitive trigeminale ca urmare a excitării mucoasei nazale de anumiţi factori neobişnuiţi (particule de praf, mucus, puroi, etc.). Fiind tot o formă modificată a respiraţiei, desigur că influxurile efectoare vor lua calea nervilor care inervează musculatura respiratorie.

Sughiţul este un act reflex rezultat al excitării directe a centrului vagal.

Centrul deglutiţiei este situat tot în planşeul ventriculului al IV-lea în apropierea centrului respirator. De la acest nivel sînt emise impulsuri care pe calea nervilor trigemeni, glosofaringian, vag, hipoglos şi spinal ajung la muşchii limbii, faringelui şi esofagului determinînd activităţi adecvate, necesare pasajului lobului alimentar de-a lungul acestor segmente. Excitarea centrului deglutiţiei se realizează prin impulsuri generate în urma contactului alimentelor cu mucoasa bucală, faringiană, esofagiană.

Plasarea centrului deglutiţiei în vecinătatea celui respirator prezintă o importanţă funcţională deosebită întrucît aceştia în activitate se influenţează reciproc. In momentul emiterii de stimuli către muşchii ce participă la deglutiţie pornesc impulsuri şi către centrii respiratori, determinînd inhibarea acestora şi ca urmare apnee pentru a împiedica eventuale aspiraţii de alimente în arborele respirator.

Voma este tot un act reflex coordonat de centrii bulbari Centrul vomei se găseşte situat de asemenea în apropierea centrului respirator şi nucleului dorsal al vagului.

Excitarea acestei arii se realizează prin stimuli veniţi din numeroase zone ale organismului: stomac, esofag, intestin, apendice, peritoneu, diafragm, mucoasa nazofaringiană, labirint, etc. se cunosc de asemenea posibilităţi de irigare a centrului vomei ca urmare a sesizării unor mirosuri neplăcute sau la vederea unor alimente dezagreabile sau alterate. Desigur, centrul vomei poate fi influenţat de stimuli veniţi din alte zone ale SNC; măduva spinării, hipotalamus, scoarţa cerebrală. Contracţiile muşchilor abdominali, diafragmului şi a segmentelor interesate din tubul di-

gestiv precum şi relaxarea cardiei sînt comandate de stimuli ce pornesc din această zonă bulbară pe calea nervilor cranieni V, VII, IX, X şi XII şi a nervilor spinali respectivi.

Centrii respiratori formează conglomerate de celule nervoase dispuse de o parte şi alta a liniei mediane mai ales în formaţia reticulată bulbo-protuberanţială întinzîndu-se la nivelul mezencefalului.

Utilizarea tehnicilor de electrofiziologie a determinat înlocuirea conceptului clasic despre organizarea centrilor respiratori bine individualizaţi. Ransén (1951) a confirmat că centrii resporatori constituie de fapt un dispozitiv nervos complex, dotaţi cu automatism şi ritm propriu.

Majoritatea neuronilor din centrul respirator bulbar descarcă în fază cu inspiraţia (inspiratori) iar alţii în fază cu expiraţie (expiratori). O particularitate privind comportamentul neuronilor insporatori o reprezintă faptul că frecvenţa lor de descărcare creşte către sfîrşitul inspiraţiei. Neuronii expiratori sînt de două tipuri: unii descarcă la începutul expiraţiei şi alţii către sfîrşit.

Pe lîngă aceste două tipuri, s-au mai descris şi neuroni inspiratori-expiratori, expiratori-inspiratori cu descărcare continuă şi vîrf de frecvenţă în una din faze, strict inspiratorie în unele cicluri şi expiratorie în altele. Atît neuronii inspiratori cît şi cei expiratori descarcă cu frecvenţă sporită la creşterea concentraţiei CO_2. Din cele relatate anterior se observă că la nivelul bulbului rahidian s-au diferenţiat doi centri : unul inspirator şi altul expirator. Aceştia sînt interconectaţi prin legături nervoase homo şi heterolaterale şi avînd o delimitare mai mult funcţională decît structurală. Centrul inspirator este situat în partea inferioară a bulbului rahidian, în regiunea obexului, dorso-caudal, iar centrul expirator este dispus ventral faţă de precedentul. Cercetările cu microelectrozi au stabilit că neuronii inspiratori sînt amestecaţi cu cei expiratori. S-a observat de asemenea că neuronii inspiratori descarcă impulsuri cu o frecvenţă de 12-15 c/min chiar după secţionarea nervilor cranieni şi a trunchiului cerebral deasupra punţii. Practicarea însă a unei secţiuni după un plan transversal ce trece prin şanţul bulbo-pontin este

urmată de descărcări continui - apneuze. Apariţia apneuzei în aceste circumstanţe a generat ipoteza că între activitatea centrilor respiratori bulbari şi cei pontini s-ar realiza un circuit de conexiune inversă (feed-back), care ar asigura prin bucla ascendentă respectivă intermitenţa descărcărilor din neuronii inspiratori. Conform acestei păreri concomitent cu stimulii plecaţi din neuronii inspiratori spre centrii motori-spinali, pornesc pe căi colaterale ascendente impulsuri către punte la nivelul centrului pneumotaxic care ar determina prin intrarea sa în activitate inhibiţia temporară a maselor neuronale inspiratoare. Durata inhibiţiei ar ţine fie de post descărcările de la nivelul căilor polisinaptice ale centrului pneumotaxic fie de fenomenul de oboseală neuronală. Cînd neuronii care comandă contracţia muşchilor inspiratori se găsesc în stare de activitate, cei care controlează expirul sînt inhibaţi şi invers. Mecanismul oscilant al activităţii ritmice respiratorii funcţionează astfel după principiul inervaţiei reciproce; activitatea unui tip de neuroni induce inhibiţia celor cu activitate antagonică.

Modul de activitate diferit a celor două tipuri de mase neurale a fost întrezărit încă de Pitts (1939) care a arătat că stimularea electrică, diferenţiată, a unor zone de la nivelul planşeului ventricolului IV determină oprire respiratorie fie în expir fie în inspir. Dacă această stimulare este ritmică se realizează un ciclu respirator în care cele două componente sînt condiţionate de durata şi frecvenţa stimulilor.

Aşa după cum am arătat, centrii respiratori bulbari prezintă automatism. Din aceste formaţiuni se descarcă impulsuri care prin intermediul căilor bulbo-medulare se transmite comanda de punere în stare de activitate a centrilor motori medulari corespunzători muşchilor respiratori.

Numeroase date experimentale atestă activitatea automată a centrilor respiratori. Ei posedă capacitate de întreţinere locală a proceselor metabolice necesare funcţionării.

Automatismul centrilor respiratori bulbari este influenţat de o serie de factori, între care cei care acţionează pe cale umorală deţin rolul principal. Produşii de metabolism rezultaţi în urma activităţii tisulare stimulează centrii respiratori. Astfel, bioxidul de carbon este cel mai puternic excitant al neuronilor din aceste formaţiuni întrucît creşteri neînsemnate ale gazului

respectiv cresc frecvenţa de descărcare a acestor neuroni. De asemenea produşii acizi rezultaţi în urma metabolismului intermediar stimulează centrii bulbari ai respiraţiei. Influenţa factorilor ce intervin pe cale umorală în reglarea activităţii centrilor respiratori apare şi mai pregnantă în condiţiile particulare de habitat, cînd presiunea parţială a gazelor inspirate este modificată, sau în anumite condiţii patologice (hematoza deficitară). S-a ajuns astfel la concluzia că CO_2 şi pH-ul local reprezintă excitanţi specifici cu rol în întreţinerea automatismului centrului respectiv.

Fiind conectaţi cu celelalte formaţiuni ale nevraxului şi prin intermediul acestora cu întreg organismul, centrii respiratori bulbari sînt integraţi în economia acestuia.

Un aspect deosebit îl prezintă particularitatea de realizare a alternanţei celor două formaţiuni nervoase (centrul inspirator şi expirator). Mecanismele implicate sînt numeroase (vezi reglarea respiraţiei), dar majoritatea autorilor atribuie nervilor vagi o importanţă deosebită prin legătură pe care o realizează între presoreceptorii alveolari şi trunchiul cerebral (reflexul Hering-Breuer).

Chemoreceptorii situaţi la nivelul zonelor reflexogene sinocarotidiene şi endocardoaortice (glomusul carotidian şi aortic) pot modifica pe cale reflexă activitatea acestor centri, adaptînd-o în funcţie de concentraţia gazelor respiratorii (O_2, CO_2) din circulaţia sistemică. De asemenea excitaţii pornite de la nivelul extero şi interoreceptorilor adaptează pe cale reflexă respiraţia la circumstanţele respective. Din numeroase zone corticosubcorticale ale axului cerebro-spinal pot porni influxuri către centrii respiratori. Se cunosc posibilităţile de influenţare voluntară a activităţii acestor centri, de interesare în cursul emoţiilor, a proceselor intelectuale, etc. Actele fiziologice controlate tot de centrii situaţi în bulb (deglutiţia, voma etc) sînt însoţite de modificări ale activităţii centrului respirator întrucît există numeroase legături nervoase între neuronii din formaţia reticulată.

Centrii cardio-vasculari

Deşi inima prezintă în structura sa toate elementele anatomo-funcţionale capabile să asigure acesteia o activitate autonomă, totuşi integrarea organului respectiv în economia generală a organismului se realizează graţie unor structuri nervoase dispuse

de-a lungul întregului ax cerebro-spinal.

La nivelul bulbului se găsesc o serie de mase neuronale dispuse în substanța reticulată care sînt capabile să modifice mai mult sau mai puțin direct, de sine stătător sau sub influența altor centri superiori, atît activitatea inimii cît și a vaselor cu scopul adaptării circulației la situația pe care o cere momentul respectiv de activitate al organismului.

In mare măsură, funcția centrilor cardio-vasculari este subordonată centrilor vegetativi superiori și în special al celor din porțiunea caudală a hipotalamusului, realizîndu-se astfel un mecanism complex de reglare atît a activității inimii și vaselor, dar și a respirației.

In formația reticulată bulbară, deoparte și de alta a liniei mediane, s-au stabilit cîte două zone cu răsunet antagonic asupra elementelor aparatului cardio-varscular: centrul cardioaccelerator și vasoconstrictor, iar pe de altă parte centrul cardiomoderator și vasodilatator.

Trebuie să precizăm de la început că majoritatea influențelor nervoase centrale se exercită asupra aparatului circulator prin veriga medulară care conține cu precădere centri vasomotori.

In porțiunea dorso-laterală a formației reticulate bulbare se află centrii cu activitate tonică (cardioacceleratori și vasoconstrictori. Ei au tendință să descarce continuu impulsuri cu o frecvență de 1-2 c/sec, care prin intermediul coloanei intermedio-laterale medulare determină creșterea frecvenței și forței contracțiilor cardiace și de asemenea vasoconstricție mai ales arteriolară și ca urmare o ridicare a nivelului presiunii arteriale.

In regiunea ventro-medială a complexului vasomotor bulbar se găsește o arie care transmite impulsuri inhibitorii sînt centrii cardio-moderatori și vasodilatatori. Ei scad tonusul musculaturii din pereții vaselor de sînge și în același timp răresc frecvența contracțiilor inimii. Efectul cardiomoderator se realizează prin efect direct al centrului respectiv întrucît el stimulează nucleul dorsal al vagului și prin intermediul fibrelor ce merg de aici se comandă scăderea ritmului cardiac.

Tot în formația reticulată bulbară se găsesc nuclei în care proiectează fibrele baroreceptoare sinusale. Aceștia sînt reprezentați prin nucleul reticulat paramedian (NRP), nucleul gigantocelular, în care ajung impulsuri monosinaptice și nucleul tractu-

sului solitar care sînt activați prin relee polisinaptice. Interesant este faptul că în nucleul paramedian s-au pus în evidență două tipuri de neuroni: unii exercită acțiune inhibitoare asupra neuronilor cardioexcitatori, iar alții inhibă neuronii cardioinhibitori.

Se pare că atît neuronii din aria presoare cît și cei din aria depresoare sînt tonic activi. Un flux echilibrat de impulsuri excitatorii de la aria presoare și inhibitorii de la aria depresoare bombardează continuu neuronii spinali. La animale cu totală deaferentare a măduvei s-a observat o descărcare continuă în nervul cardiac inferior, de unde concluzia că neuronii spinali posedă un automatism intrinsec modelat în frecvență de influențele centrale.

Centrii cardio-vasculari bulbari își exercită efectele prin intermediul fibrelor parasimpatice bulbare, care împrumută traiectul nervului vag și prin elementele nervoase ale simpaticului toracolombar. Fibrele parasimpatice conduc impulsuri de la nivelul ariei inhibitoare a centrului cardio-vascular, iar componenta simpaticoadrenergică mediază efectele ariei tonice (laterale) a acestui centru.

Am arătat că centrul cardiovascular bulbar este influențat în activitatea sa de formațiuni nervoase superioare (fig.), dar cele mai deosebite repercursiuni le exercită anumite procese locale și de asemenea informațiile ce vin din diversele zone ale organismului, în particular de la nivelul patului cardio-vascular. O importanță deosebită o joacă concentrația bioxidului de carbon din sîngele care scaldă această zonă.

Mecanismul exact prin care bioxidul de carbon afectează centrii vasomotori nu este încă bine cunoscut. Se știe însă că CO_2 are un efect stimulator direct asupra celulelor neuronale.

Din cele prezentate anterior rezultă că centrii cardio-vasculari bulbo-protuberanțiali constituie de fapt un tot unitar cu rol de veritabil barostat, prevăzut cu tonus și automatism propriu, întreținut de variațiile bioxidului de carbon și a ionilor de hidrogen din sînge. Tonusul acestor centri poate fi modificat prin influxuri venite mai ales de la nivelul zonelor reflexogene sinocarotidiene, endocardo-aortice, venele mari, urechiușe și prin influxuri nociceptive, auditive, vizuale, etc. Prin relații intercentrale, anumiți centri organo-vegetativi din formația reticulată mezencefalo-diencefalică, hipotalamus-rinencefal și chiar scoarța cerebrală pot influența atît în sens excitator cît și inhibitor activitatea centrilor cardiovasculari bulbari.

Funcţia de centru reflex a punţii lui Varolio.

Activitatea de centru reflex a protuberanţei inelare are la bază existenţa unor formaţiuni proprii sau omoloage cu cele din bulb şi măduvă. Principalii nuclei proprii punţii lui Varolio sînt oliva superioară care reprezintă o staţie de releu în calea auditivă către corpii geniculaţi interni şi centrii din formaţia reticulată.

Ca formaţiuni cenuşii omoloage la nivelul punţii amintim nucleul trigemenului, oculo-motorului extern, facialului şi acustico-vestibularului.

Toate aceste formaţiuni reprezintă suportul structural al unor centri reflexi care pot fi clasificaţi aşa cum am prezentat dealtfel şi la nivelul formaţiunilor nevraxiale subacente în:

- centri somatici: masticator, de sucţiune, cornean de clipire, auditiv de clipire, auditiv oculogir şi maseterin;
- centri vegetativi - lacrimal, salivar superior, respirator, etc.

Reflexul de masticaţie asigură actul alimentării în perioada postnatală atîta timp cît scoarţa cerebrală este încă slab dezvoltată. Plecîndu-se de la faptul că pisicile decerebrate sînt capabile să mestece şi să înghită alimentele ingerate s-a făcut presupunerea participării unei componente reflexe la actul masticaţiei. In adevăr la nivelul punţii se găseşte centrul reflex masticator care primeşte excitaţii de la nivelul receptorilor bucali pe calea fibrelor senzitive ale trigemenului şi de asemenea prin intermediul nervului coarda timpanului şi glosofaringianului. Comanda se transmite muşchilor masticatori prin intermediul axonilor ce participă la realizarea eferenţelor motoare trigeminale, hipoglosului şi glosofaringianului.

Centrul masticator ar fi alcătuit din mase neuronale capabile să intre în activitate în mod diferenţiat, în funcţie de zona reflexogenă stimulată. Dealtfel, această particularitate este dictată de o strînsă dependenţă între zona gingivală exercitată şi tipul contracţiei musculare necesar a fi indusă. In acest context cităm lucrările efectuate pe iepuri decorticaţi la care se pot diferenţia mişcări de ronţăire, de masticaţie verticală şi orizontală în funcţie de regiunea stimulată.

Centrul reflex al masticaţiei este subordonat formaţiunilor

nervoase suprajacente din hipotalamus, sistemul [illegible] cortexul cerebral. De fapt, după maturarea căilor ascendente și descendente din SNC, componenta voluntară în actul masticației cîștigă o pondere suficient de importantă pentru acest act.

Strîns legat de procesul masticației este reflexul de sucțiune. Centrul reflex de sugere face comun cu masa neuronală a centrului masticator, la care ajung influxuri senzitive pe aceleași căi aferente ale arcului reflex al masticației. Ceea ce le deosebește este doar calea efectoare, care în cazul reflexului de sugere este reprezentată prin fibre ale nervului facial.

Centrul reflexului cornean de clipire se confundă cu o parte a nucleului nervului facial. Acest reflex realizează contracția mușchilor orbiculari ai pleoapelor în momentul în care se produce atingerea corneei sau conjunctivei cu un corp străin. Este deci un reflex de apărare a globilor oculari. Impulsuri nervoase generate în urma excitării zonelor reflexogene amintite, urmează calea nervului trigemen. De la centrul reflex, comanda este preluată de nervul facial, avînd drept rezultat contracția mușchilor pleoapelor și obstruarea fantei palpebrale.

Reflexul palpebral are o importanță deosebită în clinică întrucît este printre ultimile care dispar în cursul anesteziei. Datorită acestui fapt, el este utilizat ca mijloc de apreciere a profunzimei narcozei.

Clipirea poate fi realizată în mod voluntar ca urmare a influxurilor sosite la neuronii pontini de la nivelul nucleului facial cortical.

<u>Reflexul auditiv de clipire</u> este tot un reflex de apărare. Calea aferentă este reprezentată de nervul auditiv care conduce excitația sonoră la nucleii acustici din punte. De la acest nivel excitația ajunge prin intermediul legăturilor realizate la nucleul facialului, iar prin intermediul fibrelor sale motorii influxurile sînt conduse la mușchii palpebrali realizînd actul clipirii.

<u>Reflexul auditiv-oculogir</u> constă în întoarcerea rapidă a globilor oculari în direcția de producere bruscă a unui sunet. Pe calea nervului auditiv, influxurile generate de celulele auditive ajung în punte în nucleii acustici, iar de aici prin relațiile intercentrale cu nucleii nervilor III și VI excitațiile senzitive pun în activitate neuronii motori din aceste zone în vederea comenzilor de contracție a mușchilor globului ocular,

La animalele superioare realizarea reflexului auditiv-oculogir reclamă și participarea unor formațiuni nervoase superioare, chiar corticale.

Reflexul maseterin este un reflex miotatic simplu. Atît centrul reflex cît și căile aferente și eferente aparțin nervului trigemen. Este deci un reflex monosinaptic generat de întinderea tendoanelor mușchilor masticatori în momentul coborîrii mandibulei.

Centrul reflexului lacrimal se află situat în punte, în apropierea nucleului facialului. La nivelul acestui centru ajung influxuri nervoase senzitive de la cornee, conjunctivă și mucoasa nazală pe calea filetelor trigemenului. In același timp, centrul lacrimar poate fi pus în activitate și prin influxuri provenite de la hipotalamus și scoarță cerebrală, explicîndu-se astfel apariția lacrimilor din cursul unor stări afective și al durerii.

Din centrul lacrimar, influxuri iau calea fibrelor parasimpatice ce se alătură intermediarului lui Wriesberg, marelui pietros superficial pentru a face sinapsă în ganglionul sfenopalatin. Eferențele post-ganglionare ajung la glanda lacrimară prin intermediul nervului lacrimal.

Centrul salivar superior, situat în protuberanță, comandă secreția glandelor salivare sublinguale și submandibulare. Influxurile efectoare sînt conduse mai întîi pe calea nervului intermediar a lui Wriesberg, nervul coarda timpanului iar apoi sînt transmise neuronilor ganglionari situați în hilul glandei submaxilare și ganglionul sublingual pentru ca în cele din urmă să ajungă la glandele respective.

Ca și centrul salivar bulbar, centrul salivar superior poate fi activat prin mecanisme reflexe condiționate.

Centrii respiratori protuberanțiali

Așa după cum am menționat la capitolul de fiziologie a bulbului rahidian, în puntea lui Varolio s-au diferențiat formațiuni neuronale cu rol în respirație: în partea inferioară centrul apneustic, iar în cea superioară centrul pneumotaxic.

Inregistrîndu-se potențialele la nivelul nervului frenic s-a observat că apneuzisul se caracterizează prin alungirea perioadei de descărcare, o ușoară creștere a frecvenței și o recrutare de noi neuroni. In legătură cu centrul apneustic datele

sînt mult controversate întrucît unii cercetători nu acceptă că respirația apneustică este un fenomen specific respirator. Spasmele inspiratorii ar reprezenta o manifestare a rigidității prin decerebrare întrucît ambele se instalează după secționarea punții.

Centrul pneumotaxic este situat în treimea rostrală a punții mai precis în nucleul parabrachial medial care se găsește situat medial față de pedunculul cerebelos superior. Neuronii din această zonă au o activitate tonică permanentă care prezintă însă o creștere a ritmului de descărcare într-o anumită fază a ciclului respirator. Ca și la nivelul bulbului și în această arie au fost identificați neuroni cu activitate proprie. Unii neuroni descarcă în inspir, alții în timpul expirului și în sfîrșit alții sînt inspiratori-expiratori.

Centrul pneumotaxic, în același sens cu aferențele vagale, are efecte modulatoare, sinergice asupra centrilor bulbari. Atît vagotomia cît și secționarea punții determină rărirea și creșterea amplitudinii respirațiilor. Efectuate împreună cele două manevre determină așa cum am arătat anterior respirații apneustice.

In contextul stabilirii acțiunilor zonelor neuronale din F.R. bulbo-pontină s-a propus următorul model de funcționare a structurilor din trunchiul cerebral cu rol în reglarea respirației.

Modulator —	Facilitator —	Pace-maker —	Oscilator —	Integrator
(centrul pneumotaxic)	(FR)	(centrul inspirator)	(centrul expirator)	

Integratorul respirator este reprezentat de structurile ce participă la mișcări coordonate expiratorii și inspiratorii cum ar fi tusea și strănutul.

Fiziologia mezencefalului

Situat între puntea lui Varolio și diencefal, mezencefalul reprezintă segmentul cel mai superior al trunchiului cerebral, la nivelul căruia au loc procese de integrare și coordonare a actelor motorii.

Cele două componente ale sale, pedunculii cerebrali și tuberculii cvadrigemeni sînt formațiuni nervoase cu structură și funcții diferențiate.

Fiziologia tuberculilor cvadrigemeni

Lama cvadrigeminală sau tectum este alcătuită din patru formațiuni hemisferice ce proemină pe partea dorsală a mezence-

falului. Deosebim doi tuberculi cvadrigemeni superiori (anteriori) şi doi inferiori (posteriori) despărţiţi între ei prin porţiunea verticală a şanţului cruciform.

Tuberculii cvadrigemeni superiori prezintă legături morfo-funcţionale cu calea vizuală. La nivelul lor ajung direct fibre ale căilor optice, ale sensibilităţii extero şi interoceptive, iar indirect prin intermediul tuberculilor cvadrigemeni inferiori de la calea auditivă.

Inregistrările cu ajutorul microelectrozilor au pus în evidenţă că unităţile celulare din tuberculii cvadrigemeni superiori răspund în primul rînd la mişcarea obiectelor relativ lentă.

Dacă se excizează scoarţa vizuală se observă răspunsuri şi la stimuli optici staţionari. In acest caz activarea se realizează numai de către ochiul controlaterale în timp ce la organismul intact într-un tubercul cvadrigemen superior ajung influxuri de la ambii ochi.

Se descrie şi o repartizare direcţională a neuronilor, deci o proiecţie retinotopică.

Astfel, pentru mişcările în sus sînt activaţi neuroni din regiunea parasagitală a tectumului în timp ce pentru mişcările în jos neuronii din jumătatea laterală. Mişcările orizontale sau oblice sînt înregistrate de partea contralaterală.

Straturile superficiale ale coliculului superior sînt activate numai de stimuli vizuali, iar cele profunde de mişcările oculare.

Cea mai mare parte a unităţilor sînt activate binocular. Retina se proiectează în mod predominant pe cele două treimi inferioare ale tuberculilor cvadrigemeni superiori, iar în treimea superioară ajung stimuli din partea centrală a cîmpului vizual.

Tuberculii cvadrigemeni inferiori primesc colaterale aferente de la calea auditivă centrală şi trimit eferenţe spre corpul geniculat intern. Prin eferenţele ce coboară spre protuberanţă, corpii cvadrigemeni inferiori participă la reflexele de apărare şi întoarcere a capului în direcţia zgomotului.

Neuronii din această formaţiune sînt activaţi atît de tonuri cît şi de zgomote. Unii neuroni sînt sensibili numai la intensitatea stimulului. Cei mai mulţi neuroni sînt activaţi prin stimulare controlaterală şi inhibaţi de stimularea homolaterală.

Există de asemenea şi o localizare tonotopică a neuronilor în coliculul inferior. In acest sens, în nucleul extern secvenţa neuronală se realizează de la cei care corespund la frecvenţe î.

nalte la cele joase în timp ce în nucleul central secvența este inversată, de la frecvențe joase la cele înalte.

Stimularea electrică a tuberculului cvadrigemen inferior determină o mișcare conjugată a ochilor de partea opusă, o mișcare a urechii controlaterale pupilodilatație și mărirea fantei palpebrale.

Nucleul pretectal este un centru reflex pentru stimuli optici. Fibrele din tractul optic care conduc impulsuri vizuale fac releu în nucleul pretectal pentru reflexele la lumină, iar într-o mică parte în tuberculul cvadrigeman superior pentru reflexele vizuale mai simple, probabil de acomodare. De la fiecare nucleu pretectal pornesc bilateral fibre pretecto-oculomotorii la nucleii Edinger-Westphal care sînt centri preganglionari și de la care pleacă fibre preganglionare, acestea trec prin intermediul nervului oculomotor homolateral la ganglionul ciliar de aceeași parte.

<u>Funcția de centru reflex a pedunculilor cerebrali</u>

Funcția de centru reflex al pedunculilor cerebrali este mult mai complexă. Prin nucleii proprii sau omologi, pedunculii cerebrali intervin în menținerea tonusului muscular, în reglarea mișcărilor în starea de veghe și somn dar și în realizarea unor reflexe mai simple legate de centrii motori din această structură (reflexele pupilare).

Reflexele pupilare sînt în legătură cu intensitatea stimulului luminos și cu depărtarea sursei față de retină.

Reflexul pupilar la lumină sau fotomotor constă în modificarea diametrului pupilei în funcție de intensitatea stimului luminos. Calea aferentă a acestui reflex este reprezentată mai întîi de retină care recepționează excitantul luminos, transmițîndu-l prin intermediul nervului optic în parte încrucișat pînă la corpul geniculat lateral. De la acest nivel, stimulii ajung în nucleul pretectal, sediul centrului reflexului fotomotor din care pleacă fibrele aferente centrale în mare parte încrucișate la nivelul comisurei posterioare spre nucleul Edingher-Westphal al nervului oculomotor comun. Mușchii irisului sînt inervați de parasimpatic prin nervii ciliari care vin din perechea a IIIa de nervi cranieni și simpatici de la nivelul ganglionului cervical superior.

Reflexul constă în micșorarea diametrului pupilei (mioză) atunci cînd stimulul luminos este prea intens, retina fiind apărată astfel de efectele nocive ale luminii puternice. Din contra

în condiţiile unui stimul luminos slab se comandă mărirea diametrului pupilar (midriază). Mioza se realizează prin contracţia fibrelor circulare (inervate de parasimpatic), iar midriaza prin contracţia muşchilor radiari (inervaţi de simpatic).

Datorită faptului că fiecare nerv optic se distribuie ambilor nuclei pretectali şi implicit fac sinapsă cu ambii nuclei Edinger-Westphal, reflexul fotomotor este consensual. Înţelegem prin aceasta că şi atunci cînd este stimulat numai un ochi, celălalt fiind blocat, se observă mioză la ambele pupile. Astfel, mioza la ochiul stimulat este rezultatul reflexului direct la lumină, iar cea de la ochiul controlateral (nestimulat) este reflexul consensual la lumină.

Reacţia pupilară la durere se face printr-un releu medular, de unde prin intermediul tractusului spino-tectal impulsurile ajung la tuberculul cvadrigemen superior. De aici după o probabilă sinapsă parţială în tegumentul mezencefalic, impulsurile sînt conduse la măduva spinării de unde prin releu în ganglionul cervical superior comenzile realizează mecanismele pupilodilatatoare adecvate.

Reflexul pupilar de acomodare la distanţă apare atunci cînd sursa de lumină se deplasează între anumite limite faţă de ochi. Este cunoscut faptul că atunci cînd razele luminoase ajung paralele la nivelul globului ocular, ele focalizează la un ochi emetrop la nivelul retinei. Apropierea obiectului de ochi determină o serie de modificări reflexe care au drept rezultat bombarea feţei anterioare a cristalinului în vederea formării unei imagini clare pe retină. Dealtfel, cu cît obiectul privit este mai aproape cu atît bombarea cristalinului şi contracţia pupilei sînt mai pronunţate.

Unele fibre din tractul optic fac sinapsă direct în nucleul pretectal, la nivelul căruia vin şi fibre corticale (occipitale, preoccipitale, frontale).

Modificarea curburii cristalinului în aceste circumstanţe se realizează pe cale reflexă cu punct de plecare retina. Calea aferentă se confundă cu nervul spinal, chiasmă şi bandeleta optică şi ajung în corpii geniculaţi laterali, apoi prin radiaţiile optice ajung în cortexul occipital care prezintă legături cu centrul reflex din regiunea pretectală. Calea eferentă este comună cu a reflexului fotomotor pînă la iris şi fibrele circulare a muşchiului ciliar, astfel se produce relaxarea tensiunii lenti-

lei şi mărirea convexităţii ei. Acomodarea urmează totdeauna convergenţei aşa încît se susţine că impulsurile proprioceptive plecate din muşchii extrinseci ai globului ocular în cursul convergenţei sînt eferente şi pentru reflexul de acomodare. De la proprioceptorii respectivi aceste influxuri ajung în nucleul Edinger-Westphall şi apoi nucleii pretectali.

Reflexul de acomodare la apropiere este şi el consensual la fel ca reflexul fotomotor.

Mişcările conjugate ale globilor oculari pot fi declanşate prin stimularea mai multor formaţiuni din sistemul nervos central printre care şi mezencefalul.

S-a descris la baza circumvoluţiei frontale mijlocii un centru al mişcărilor oculare.

Căile oculomotorii converg spre pretectum şi spre mezencefal probabil prin regiunea cîmpurilor Forel şi zona incerta. In mezencefal calea este localizată în zona paramediană, se încrucişează la nivelul nucleilor oculomotori şi trohleari, ajungînd pînă în tegmentul pontin.

Mişcările globilor oculari sînt corelate la mişcările capului şi anumite adaptări posturale. Cîmpul ocular frontal are legături cu pedunculul cerebral şi nucleul oculomotor extern de partea opusă.

In plan vertical, conjugarea mişcărilor globilor oculari sînt realizate de centri situaţi tot în mezencefal (rostral faţă de tuberculii cvadrigemeni superiori).

Centrul frontal al mişcărilor globilor oculari este legat în mod deosebit de motilitatea voluntară în timp ce cîmpul occipital cu mişcările reflexe legate de vedere.

Rolul mezencefalului în mişcările stereotipice.

Foarte multe mişcări ale trunchiului şi capului (flexia, extensia, rotaţia şi mişcările de învîrtire ale întregului organism) sînt controlate de nuclei din mezencefal şi părţile mai inferioare ale regiunii diencefalice.

Mişcările de rotaţie a capului şi ochilor sînt controlate de nucleul interstiţial. Acesta se găseşte în mezencefal, în apropierea fasciculului longitudinal medial prin intermediul căruia îşi trimite majoritatea impulsurilor.

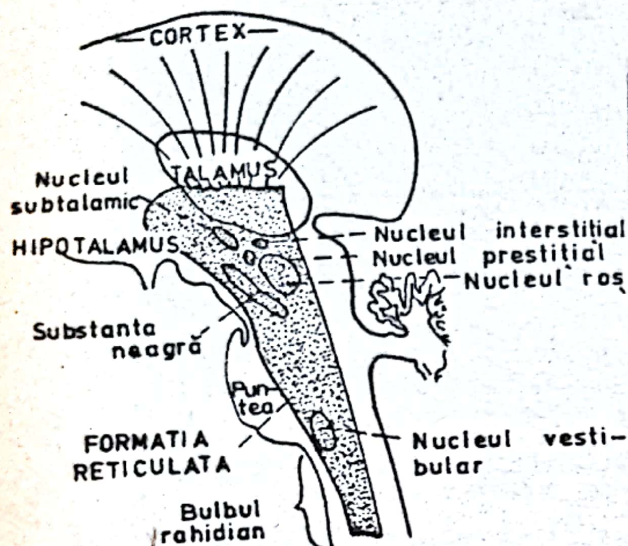


Figura nr.107
Principalii nuclei mezencefalici

Mişcarea de rotaţie a organismului care este mult mai complicată este coordonată de centrii din punte şi mezencefal.

Funcţia nucleului roşu .

Nucleul roşu este compus din două părţi distincte:

- porţiunea magnocelulară;
- porţiunea parvocelulară.

Nucleul magnocelular primeşte impulsuri atît de la nucleul caudat şi de la putamen, cît şi de la nucleul comisural şi prestiţial. Influxurile generate în această regiune mezencefalică sînt conduse la măduva spinării pe calea unor colaterale ale fasciculului rubrospinal ce intră în formaţia reticulată. Stimularea nucleului magnocelular determină extensia capului şi trunchiului ce intră în formaţia reticulată. Stimularea nucleului magnocelular determină extensia capului şi trunchiului. Neuronii din nucleul parvocelular sînt excitaţi de impulsuri ce vin de la cerebel pe calea fasciculului cerebelo-rubric. Ei îşi manifestă acţiunea prin intermediul formaţiei reticulate a trunchiului cerebral intervenind astfel în reglarea mişcărilor aşa cum vom vedea în capitolul de fiziologie a cerebelului.

Funcţia substanţei negre

Deşi sîntem încă departe în elucidarea funcţiei acestei formaţiuni se cunoaşte faptul că substanţa neagră primeşte numeroase fibre de la nucleul caudat şi putamen, iar de la substanţa reticulată scurte colaterale. Distrugerea substanţei negre este urmată de imposibilitatea aproape totală de control al mişcărilor prin sis-

temul gama. Deci se presupune că această formaţiune deţine rolul principal în reglarea sistemului gama-eferent.

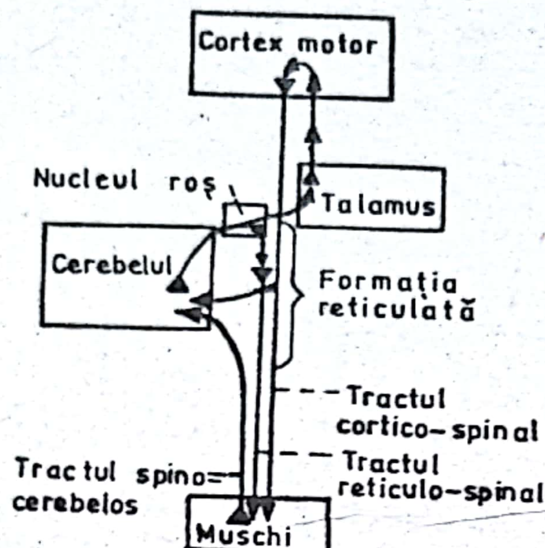


Figura nr.108
Căile implicate în controlul mişcărilor voluntare.

In momentul contracţiei musculare se produce activarea substanţei negre probabil prin intermediul ganglionilor bazali. Astfel stimulată, substanţa neagră activează sistemul eferent gama şi în acelaşi timp, sau chiar înainte, neuronii motori alfa. Prin acest mecanism se realizează un fond de tonus muscular, facilitînd determinarea poziţiei unei părţi din corp faţă de altă parte sau funcţiile motorii discrete ale mîinilor şi picioarelor.

In afară de reflexele mai sus discutate, mezencefalul este sediul majorităţii reflexelor statice şi statokinetice.

Reflexele statice sînt implicate în menţinerea poziţiei normale şi echilibrul organismului. Se deosebesc două tipuri de reflexe statice.

- reflexe de postură care au rol în repartiţia adecvată a tonusului muscular;
- reflexele de redresare, care dau posibilitatea organismului să-şi reia poziţia normală în spaţiu, dintr-una neobişnuită.

Reflexele de postură îmbracă aspecte deosebite în funcţie de antrenarea unui număr mai mare sau mai mic de efectori. Se deosebesc astfel reflexe de postură locale, segmentare, intersegmentare şi generale.

Reflexele de postură locale se manifestă sub forma reacţiei de magnet şi reacţiei de susţinere. Reacţia de magnet este declanşată prin stimularea exteroreceptorilor labei animalului şi constă în extensia membrului respectiv dînd impresia că laba excitată s-ar lipi de intrumentul excitant urmîndu-l. Concomitent cu această mişcare se produce şi contracţia muşchilor gîtului şi

spatelui.

Reacţia de susţinere se caracterizează prin contracţia muşchilor extensori ai membrelor atunci cînd animalul stă în picioare. Reflexul este declanşat prin excitarea proprioceptorilor în momentul ridicării în picioare şi se însoţeşte de contracţia tuturor muşchilor membrelor şi ai spatelui. Concomitent se contractă deci şi muşchii antagonişti care acţionează sinergic, producîndu-se fixarea statică a labei. In mecanismul reacţiei de susţinere un rol deosebit îl deţin reflexele miotatice.

Atît reacţia de magnet cît şi reacţia de susţinere se pun mai bine în evidenţă pe preparate decerebrate.

Reflexele de postură segmentare sînt reprezentate prin reflexul de extensie încrucişată. Astfel, dacă se provoacă la unul din membre un reflex de flexie (de apărare) prin excitare dureroasă se observă contracţia tot reflexă a muşchilor de la nivelul membrului de partea opusă în vederea realizării unei susţineri cît mai bune.

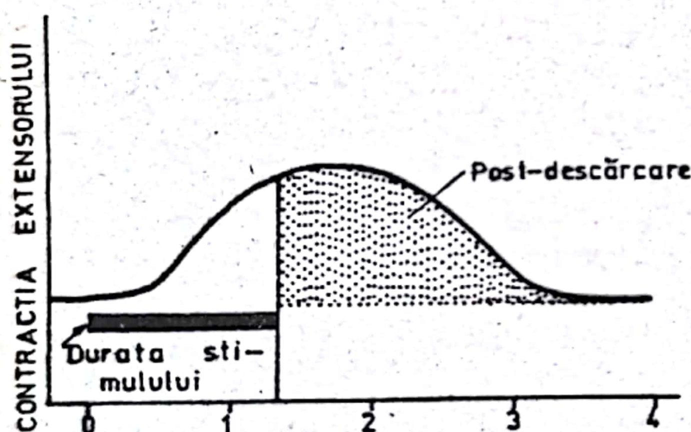


Figura nr.109
Miograma reflexului de extensie încrucişată.

Apariţia contracţiei muşchilor extensori la nivelul membrului heterolateral este decalată în timp cu o,2-o,5 secunde şi este rezultatul unor postdescărcări o perioadă mai mare de timp pentru reflexul de extensie decît pentru cel de flexie. Este aproape sigur că aceste postdescărcări prelungite rezultă din circuitele reverberante ale neuronilor intercalari.

In cadrul reflexului de extensie încrucişată se distinge principiul "poziţiei finale". Stimulul generat prin excitarea nociceptivă este condus pe aceleaşi traiecte pentru reflexul de flexie, determinînd şi "poziţia finală de extensie" de partea opusă a corpului. Această poziţie finală este diferită pentru fiecare nerv senzitiv stimulat.

Reflexele de postură intersegmentare se pot pune în evidență pe un animal suspendat, ținut de cap și coadă. In aceste condiții coloana vertebrală descrie o curbură cu concavitatea superior. Dacă se atinge ușor una sau ambele labe posterioare se obține reacția de sprijin, iar coloana vertebrală nu numai că se redresează, ci se curbează în sens opus și se însoțește de întinderea gîtului.

Reflexele generale de postură

Este cunoscut faptul că tonusul întregii musculaturi scheletice este continu adaptat poziției pe care o are organismul și în mod particular a capului. Schimbarea poziției capului în spațiu antrenează reflexe de postură cu punct de plecare aparatul vestibular, iar modificarea poziției capului față de corp prin excitarea proprioceptorilor din musculatura cervicală induce reflexe tonice cervicale. Flectarea ventrală a capului determină scăderea tonusului mușchilor extensori de la nivelul membrelor anterioare, în timp ridicarea capului are efect opus.

Un aspect particular al reflexelor generale de postură îl îmbracă reflexele tonice labirinto-oculare și cervico-oculare. O anumită poziție în spațiu a capului este acompaniată de o poziție adecvată a globilor oculari.

Reflexele de redresare

Readucerea organismului în poziția de echilibru, din oricare altă poziție, se realizează prin reflexe de redresare. Reflexele de redresare se pot clasifica în:

- reflexe labirintice;
- reflexe ale corpului asupra capului;
- reflexe ale corpului asupra corpului;
- reflexe de redresare a gîtului;
- reflexe de redresare optice.

Reflexele de redresare labirintice își au centrul în nucleul roșu și porțiunea adiacentă a substabței reticulate mezencefalice. Ele se pun în evidență pe animale talamice. Dacă spre exemplu un astfel de iepure este susținut de bazin cu capul în jos, vom observa după scurt timp reluarea poziției normale în spațiu a capului (cu botul înainte) prin contracții musculare reflexe de redresare a capului.

Dacă unui animal talamic i se practică și labirintectomie bilaterală și se așează în decubitus lateral, după scurt timp ca-

pul ia poziţia normală în spaţiu, cu botul înainte. Reacţia de redresare este rezultatul excitării asimetrice a suprafeţei corpului iar centrul reflex este situat în vecinătatea nucleului roşu.

Tot prin excitarea inegală a diferitelor părţi ale celor două părţi ale suprafeţei corporale se produc reacţii de redresare ale corpului. Redresarea reflexă a gîtului este indusă atunci cînd capul are poziţii anormale faţă de trunchi. Spre exemplu torsiunea declanşează un reflex care redresează întîi segmentul anterior al corpului şi apoi pe cel posterior.

<u>Reflexele de redresare optice</u> îşi au centrul în substanţa reticulată din apropierea nucleului roşu, şi cu o bogată participare a cortexului cerebral. Acest tip de reflexe se pun uşor în evidenţă la animale delabirintate. Plasarea lor în diverse poziţii este urmată de revenire la poziţia normală dacă animalul are ochii deschişi. Dacă însă se obstruiază globii oculari atunci redresarea devine imposibilă.

In afara acestor reflexe de redresare, cu participare largă a mezencefalului, mai există unele cu centrii predominant corticali. Se descriu astfel reacţiile de punere în poziţie plantară, corectarea poziţiilor anormale şi reflexul de atingere a lui Munck.

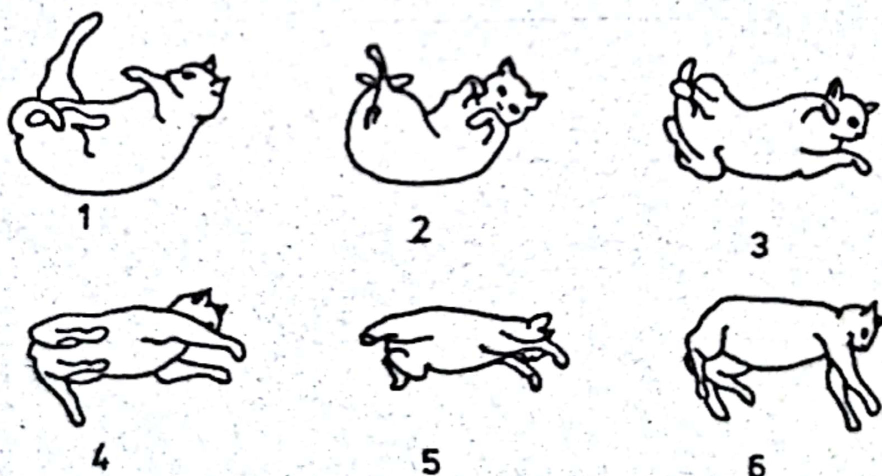


Figura nr.110 Reflexe de redresare în timpul căderii libere la pisica normală.
1.cădere liberă; 2. în primul timp al căderii, capul se roteşte, membrele anterioare sînt flectate, iar cele posterioare întinse; 3,4 şi 5 continuă rotirea corpului, extensia gradată a membrelor anterioare, cele posterioare fiind mai apropiate de axul de rotire; 6. întoarcere totală.

Reflexele statokinetice adaptează tonusul musculaturii în timpul deplasării organismului sau numai a schimbării poziţiei diferitelor segmente corporale în vederea asigurării poziţiei normale.

Aceste reflexe sînt declanşate de impulsuri ce pornesc de la nivelul aparatului vestibular, proprio şi exteroceptori şi de la nivelul retinei. Căile eferente diferă de la un reflex la altul, şi ele pun în stare de contracţie muşchii sau grupele musculare tributare nervilor conectaţi funcţional cu diverşii centri reflexi din trunchiul cerebral şi în special din mezencefal.

Reflexele labirintokinetice sînt declanşate prin excitarea otolitelor din utriculă şi saculă. Centrul acestor reflexe se găseşte în nucleul roşu, iar căile eferente se îndreaptă către muşchii gîtului, membrelor şi din şanţurile vertebrale.

Astfel de reflexe apar atunci cînd ne aflăm într-un vehicul care accelerează sau frînează. In mişcările de pregresiune apar de asemenea reflexe statokinetice şi ele sînt dependente în special de viteza de progresiune. Rotaţia generează de asemenea reflexe statokinetice.

Reacţia de pregătire la săritură se asociază reflexelor statokinetice întrucît reprezintă o formă particulară a reflexelor labirintice de progresiune care pune membrele într-o poziţie ce declanşează reacţia de sprijin de îndată ce ele ating solul.

Privire de ansamblu asupra rolului trunchiului cerebral în activitatea motorie a organismului.

Noţiunea de trunchi cerebral, am precizat deja că, din punct de vedere anatomic include toate structurile nervos centrale situate deasupra măduvei spinării pînă la diencefal cu excepţia cerebelului. Unii anatomişti includ şi o parte din diencefal şi din ganglionii bazali. Din punct de vedere a funcţiei motorii, diencefalul şi ganglionii bazali sînt însă mai intim legaţi de activitatea cortexului cerebral.

Se consideră că trunchiul cerebral reprezintă substratul energiilor motorii grosiere, care la rîndul său este controlat de centrii superiori în timpul activităţii motorii. Că aşa se prezintă faptele ne putem da seama atunci cînd decuplăm centri superiori de trunchiul cerebral şi deci aceştia nu-şi mai pot realiza controlul. In aceste condiţii activitatea motorie grosieră se dezlănţuie şi se manifestă în condiţii bizare (rigiditatea de dece-

rebrare).

Aşa după cum am văzut funcţia motoare a trunchiului cerebral se caracterizează în primul rînd prin controlul tonusului muscular şi al posturii. Dar trunchiul cerebral este important de asemenea în multe reacţii de realizare a echilibrului, inclusiv reflexele de orientare şi redresare.

Pentru studiul fiziologiei trunchiului cerebral se folosesc deobicei animale decerebrate sau decorticate. Ceea ce caracterizează astfel de preparate este faptul că ele prezintă un oarecare grad de rigiditate.

Rigiditatea

Date devenite clasice privind implicaţiile trunchiului cerebral în fenomenul de rigiditate au fost precizate de Scherrington. In mod obişnuit se secţionează trunchiul cerebral la nivelul mezencefalului între tuberculii cvadrigemeni superiori şi inferiori.

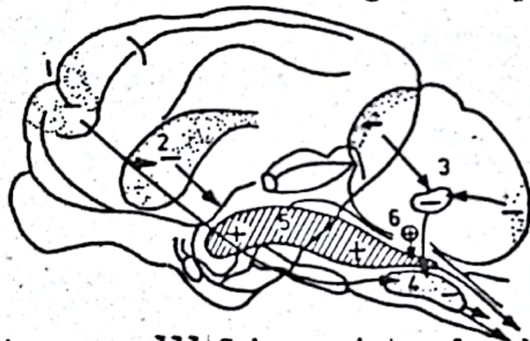


Figura nr.111 Schema sistemelor inhibitorii (-) şi facilitatorii (+) din creierul de pisică privind rigiditatea. Sistemul inhibitor este format din: 1. calea cortico-bulbo-reticulată cu originea în cortexul pericruciat; 2.calea caudato-spinală (probabil caudato-reticulo-spinală); 3. calea cerebelo-reticulară care are originea în lobul anterior şi paramedian şi cu legături cu nucleii fastigii; 4. calea reticulo-spinală. Sistemul facilitator este reprezentate prin calea reticulo-spinală (5) şi vestibulo-spinală (6) - (După Lindsley şi colab.)

Ca urmare a acestei secţiuni cerebelul rămîne ataşat trunchiului cerebral în timp ce porţiunea rostrală a mezencefalului, diencefalul şi cortexul cerebral sînt decuplate. După trecerea şocului operator, ceeace caracterizează tabloul motor al unor astfel de preparate este hipertonia marcată a muşchilor extensori cu creşterea particulară a tonusului muşchilor antigravitaţionali. Astfel muşchii extensori ai membrelor prezintă rigiditate, regiunea posterioară este rigidă şi întinsă iar capul este uşor dat pe spate.

Rigiditatea de decerebrare este rezultatul eliberării centrilor din trunchiul cerebral de sub controlul formațiunilor superioare, situate deasupra nivelului de secțiune. Pentru a înțelege acest fenomen trebuie analizată situația în care animalul este normal. Este știut faptul că la nivelul trunchiului cerebral se găsește formația reticulată care se află în continuarea unei structuri analoage din măduva spinării și care se prelungește și la nivelul diencefalului.

Așa cum se va vedea la capitolul respectiv, formația reticulată este formată dintr-un conglomerat difuz de celule și fibre nervoase de diferite tipuri. Din punct de vedere al implicațiilor în funcția motoare, formația reticulată poate fi împărțită în două compartimente: sistemul reticular facilitator și inhibitor. Sistemul reticulat facilitator are ponderea cea mai mare și primește impulsuri atît de la nivelul căilor ascendente (senzitive) cît și de la nucleii vestibulari. De la nivelul acestor două teritorii, impulsuri excitatorii tonice ajung la nivelul sistemului reticular facilitator avînd tendința să-i imprime un nivel ridicat de activitate, însă influențe descendente corticale și cerebeloase moderează această stare de hiperactivitate, Astfel, în absența controlului structurilor superioare, sistemul reticulat facilitator, este eliberat avînd drept rezultat o dezlănțuire a descărcărilor activatoare asupra centrilor motori medulari. Influxurile ajung la măduva spinării în special pe calea fasciculelor reticulo-spinal și vestibulo-spinal. Rezultatul acestor influențe se manifestă prin contracția musculaturii extensoare și mai rar și asupra unor flexori. Deobicei efectul este dublu:de stimulare a centrilor reflexelor extensoare și inhibiție a flexorilor.

Așa cum am arătat trunchiul cerebral deține un rol principal în controlul posturii. In aceste condiții este de așteptat ca participarea extensorilor să fie pronunțată,deoarece importanța cea mai mare în postură o au mușchii extensori, antigravitaționali a căror tonus este crescut.

Vom vedea că sistemul reticular facilitator este controlat (inhibat) de către cortexul motor, ganglionii bazali și cerebel, iar sistemul inhibitor este pus în activitate tot de aceste formațiuni. Fără aceste influențe din partea centrilor superiori, formația reticulată inhibitoare ar fi incapabilă să-și exercite influențele sale asupra reflexelor spinale. Efectul sistemului reti-

culat inhibitor asupra reflexelor spinale se manifestă în dublu sens: inhibiţia centrilor extensorilor şi facilitarea flexorilor. Putem să tragem astfel concluzia că hipertonia extensorilor din cadrul rigidităţii de decerebrare se datoreşte:

1.descătuşării structurilor din trunchiul cerebral care generează hipertonia extensorilor (sistemul reticular facilitator);

2. pierderea influenţei inhibitoare a trunchiului cerebral (sistemul reticulat inhibitor) asupra tonusului extensorilor. Ambele fenomene sînt rezultatul scăpării de sub controlul centrilor motori superiori ca rezultat a decuplării funcţionale realizate prin secţionarea trunchiului cerebral.

Aceste constatări pot fi mai bine puse în evidenţă prin excitarea electrică a celor două sisteme reticulare la pisica decerebrată . Stimularea formaţiei reticulare facilitatoare creşte sensibilitatea de întindere şi rigiditatea muşchilor extensori. Pe de altă partea excitarea sistemului reticulat inhibitor cu stimuli electrici de intensitate mică determină o reducere marcată a tonusului extensorilor, avînd drept consecinţă dispariţia rigidităţii.

Rigiditatea obţinută prin secţionarea intercoliculară (de tip Sherringtonian) este de o rigiditate de tip gama. Acţiunea trunchiului cerebral se exercită mai ales pe motoneuronii gama. Acest fapt este demonstrat şi de faptul că în condiţiile deaferentării (secţionarea rădăcinilor dorsale) din regiunea lombosacrată a măduvei spinării la pisica decerebrată este urmată de dispariţia rigidităţii la nivelul trenului posterior. In rigiditatea de tip Sherrington, alături de trunchiul cerebral rămîne intact şi cerebelul, determinînd tipul caracteristic de rigiditate. Am văzut că în urma secţionării rădăcinilor posterioare a nervilor lombo-sacraţi se produce dispariţia gama rigidităţii. Dacă în aceste condiţii se practică ablaţia lobului anterior al cerebelului reapare rigiditatea extensorilor. In aceste circumstanţe apare însă rigiditatea de tip alfa (este o rigiditate scheletomotorie) întrucît rigiditatea gama nu mai este posibilă ca urmare a secţiunii rădăcinilor dorsale. Dealtfel, ablaţia lobului anterior, al cerebelului produce pe de o parte depresia activităţii neuronilor gama şi creşte activitatea celor de tip alfa.

Intervenţia formaţiunilor nervoase de la nivelul trunchiului cerebral în reacţiile motoare posturale şi de orientare a organismului în spaţiu pot fi studiate şi prin observaţii făcute

pe animale de experiență cu secțiuni ale nevraxului pînă la nivelul măduvei spinării.

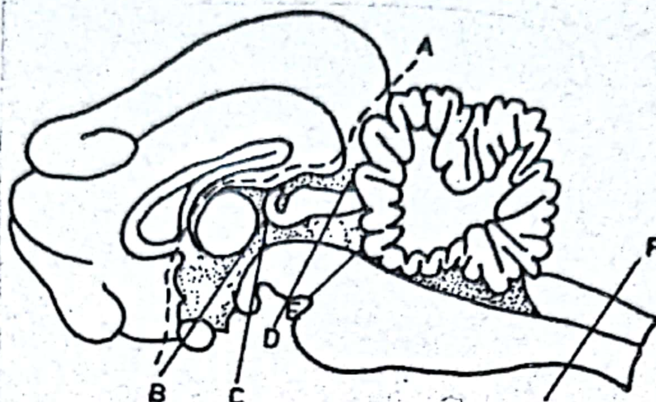


Figura nr.112 Reprezentarea schematică a nivelului de secțiune pentru realizarea diferitelor tipuri de rigiditate.
A - decorticare;
B - preparat hipotalamic;
C - preparat mezencefalic;
D - decerebrare de tip Sherrington;
E - preparat bulbo-spinal ;
F - preparat spinal.

<u>Decerebrarea joasă</u> se realizează printr-o secțiune între punte și mezencefal (animal bulbospinal). In acest caz apare o marcată rigiditate a extensorilor.

Rigiditatea poate fi atribuită sistemului vestibulospinal întrucît distrugerea bilaterală a nucleilor lui Deiters înlătură rigiditatea animalului bulbospinal.

Animalul bulbospinal nu este capabil să se plimbe sau să alerge, dar el poate sta o lungă perioadă de timp în poziția în picioare. De asemenea, la astfel de animale sînt abolite și reflexele de redresare.

<u>Decerebrarea de tip Sherrington</u> a fost prezentată pe larg în rîndurile precedente.

Performanțele motorii ale acestor animale diferă foarte puțin de cele ale preparatului bulbospinal. Totuși conservarea releelor reticulospinale în acest caz conferă rigidității cauze ce pot fi explicate atît prin influxuri venite pe căile spinale cît și vestibulospinale așa cum am văzut că se întîmplă la animalele cu decerebrare joasă. Și aceste animale sînt lipsite de posibilități locomotorii. Uneori însă prezintă reacții de redresare, alteori nu sînt capabile să revină în poziție normală așa cum se întîmplă cu preparatele mezencefalice sau decorticate.

<u>Decerebrarea înaltă</u> (preparate mezencefalice)

Secţiunea exclude, în acest caz, hipotalamusul, dar lasă intact trunchiul cerebral, Animalul supravieţuieşte şi după aproximativ două săptămîni de la operaţie poate să-şi ridice corpul şi capul. Dacă secţiunea trece deasupra punctului de emergenţă a nervului oculomotor comun animalul poate să se ridice singur să se plimbe sau chiar să fugă. Uneori are capacitatea să ocolească obstacole sau să treacă cu nesiguranţă pe lîngă porţiuni cu neregularităţi în podea.

Si preparatele mezencefalice prezintă rigiditatea extensorilor dar spre deosebire de animalul cu secţiuni joase, aceasta are tendinţă să dispară în timpul activităţilor fazice (mers, fugă etc.) ale animalului.

Rigiditatea apare mai evident cînd animalul este aşezat pe regiunea posterioară.

<u>Preparate hipotalamice</u> se obţin printr-o secţiune care păstrează intactă porţiunea caudală a hipotalamusului şi toate structurile subjacente.

Aceste animale pot sta în picioare şi pot efectua mişcări destul de complexe (spre exemplu poziţia de apărare). De asemenea îşi mişcă coada, mîrîie şi încearcă să muşte sau să lovească cu laba. Aceste reacţii pot fi provocate prin atingerea labei sau lovirea animalului în regiunea posterioară.

In timpul acceselor de furie pisica are modificări respiratorii şi semne de descărcare simpatică generalizată (piloerecţie, retracţia membranei nictitante, midriază şi tahicardie).

Animalele hipotalamice supravieţuiesc deoarece controlul hipotalamic al glandelor endocrine se păstrează, deasemenea şi balanţa hidrică şi procesele de termoreglare sînt conservate.

Aceste animale nu prezintă rigiditate continuu şi au păstrate reacţiile de redresare.

<u>Animale decorticate</u>. Funcţiile motorii ale acestor animale (carnivore) pot fi studiate după cîteva ore de la operaţie. Aceste animale supravieţuiesc mult timp întrucît toate funcţiile vegetative se desfăşoară în bune condiţiuni.

Animalele decorticate prezintă toate reacţiile de redresare cu excepţia acelora care se desfăşoară cu participare vizuală. Ele au nu numai posibilitatea de a sta în picioare, să meargă sau să alerge, ci chiar de a se căţăra.



Pisicile decorticate prezintă de asemenea rigiditatea extensorilor dar mult mai discretă decît la preparatele anterioare.

FIZIOLOGIA DIENCEFALULUI

Diencefalul derivă din cea de a doua veziculă cerebrală şi se găseşte situat între mezencefal şi emisferele cerebrale, cuprinzînd toate elementele situate în jurul ventricolului III.

Diencefalul este alcătuit din mai multe formaţiuni: epitalamus, talamus, subtalamus şi hipotalamus.

Fiziologia epitalamusului

Epitalamusul este format dintr-o parte a comisurii posterioare, glanda pineală, partea ependimară a pînzei coroide a ventricolului III habenula cu comisurile ei şi striile medulare talamice.

Studii cu microelectrozi au pus în evidenţă în nucleii comisurii posterioare neuroni care răspund la stimuli optici în timpul mişcării obiectului. La aceşti nuclei converg stimuli de la ambii ochi, dar diversele grupe neuronale răspund la stimuli pentru o anumită direcţie de mişcare. Fiziologia glandei epifize a fost tratată la capitolul glande . endocrine.

Fiziologia talamusului

Talamusul este o formaţiune diencefalică cu rol deosebit în fiziologia sistemului senzitivo-senzorială. Dacă la vertebratele inferioare nucleii talamici reprezintă formaţiunile nervoase înzestrate cu capacităţi maxime de integrare a mesajelor senzitive dezvoltarea scoarţei cerebrale la organismele superioare a transformat talamusul într-o staţie de releu capabilă să proiecteze în anumite zone corticale influxurile ajunse de la periferie.

Menţionăm încă de la început că la nivelul talamusului fac sinapsă obligatoriu toate căile senzitivo-senzoriale cu excepţia celei olfactive.

Oricare ar fi criteriile morfologice de clasificare a diferiţilor nuclei talamici, din punct de vedere fiziologic talamusul trebuie interpretat în funcţie de conexiunile pe care le contractă.

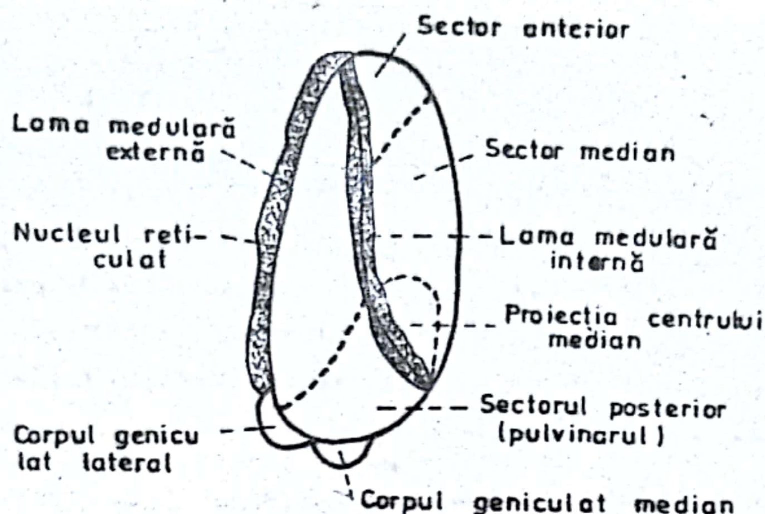


Figura nr. 113 - Organizarea proiecţiilor talamusului.

In aprofundarea funcţiilor diverşilor nuclei talamici s-au folosit atît metode morfologice, cum ar fi urmărirea fenomenului de degenerescenţă descendentă ca urmare a secţionării atît a căilor aferente dar şi metode fiziologice, de stimulare prin injectare de stricnină sau urmăririi potenţialelor evocate ca urmare a excitării unor structuri ce fac parte din diferitele sisteme senzitivo-senzoriale.

Ca urmare a acestor studii se deosebesc în talamus următoarele categorii funcţionale de nuclei:

- nuclei de releu;
- nuclei de asociaţie;
- nuclei de proiecţie difuză.

Funcţia nucleilor de releu. Aceşti nuclei sînt intercalaţi pe căile sistemelor senzitivo-senzoriale şi de aceea sînt cunoscuţi sub numele de nuclei de proiecţie primară sau extrinseci. Inţelegem cu uşurinţă că influxurile ajunse la acest nivel provin în cea mai mare parte de la periferia organismului şi se proiectează în arii corticale specifice. Din acest punct de vedere deosebim nucleii talamusul somestezic şi nuclei talamici senzoriali.

Rolul acestor nuclei în sistemul senzorial a fost scos în evidenţă la început prin îndepărtarea scoarţei cerebrale homolaterale (hemidecorticare). Alături de alte fenomene, animalele respective prezentau postoperator o hemianestezie controlaterală totală. După

- 4 -

citeva zile, în timp ce sensibilitatea proprioceptivă rămînea compromisă definitiv cea dureroasă reapărea, apoi şi cea tactilă dar fără a se putea realiza o discriminare a localizării. Sensibilitatea viscerală este puţin afectată în aceste circumstanţe. Efecte asemănătoare au fost descrise şi pe bolnavi care au suferit o hemidecorticare chirurgicală.

Distrugerea locală a unor nuclei talamici este urmată de asemenea de tulburări de sensibilitate.

Introducerea de stricnină în nucleii talamici cu ajutorul tehnicilor de stereotaxie provoacă o hiperestezie bilaterală, mai pronunţată de partea opusă injectării. Alături de evidenţierea faptului că nucleii talamici au rol în acest tip de sensibilitate, observaţiile respective atrag atenţia asupra aspectului bilateral al traiectului căilor spinotalamice.

Studiile electrofiziologice, de culegere a potenţialelor evocate din diversele regiuni ale nucleilor talamici ca urmare a stimulării periferice au adus date preţioase potrivit cărora s-a precizat participarea talamusului în activitatea diverselor sisteme senzitivo- senzoriale.

Principalii nuclei de releu somestezic sînt: nucleul ventral postero-lateral şi nucleul ventral posteromedian. Aceşti nuclei proiectează în circumvoluţia postcentrală (parietală ascendentă). Este interesant faptul că nucleul talamic care proiectează pe o anumită arie corticală, la rîndul său primeşte proiecţii cortico-talamice de la aceeaşi arie sau de la arii învecinate, stabilindu-se astfel posibilităţi de interacţiune talamo-corticală.

Din punct de vedere al activităţii electrice spontane este necesar să precizăm că talamusul izolat de toate conexiunile lui corticale şi striate prezintă o electrotalamograma cu fusuri analoage celor corticale (unde cu frecvenţă de 8-12 c/s). De aici s-a tras concluzia că fusurile electroencefalografice ar avea origine talamică.

In cursul intervenţiilor neurochirurgicale la om s-a înregistrat în talamus activitate bioelectrică spontană atît în stare de trezire cît şi în narcoză cu pentotal. Talamograma prezintă un traseu foarte apropiat de cel obţinut prin înregistrările electroencefalografice derivate în regiunile parietale şi occipitale (10 c/s).

Tot prin intermediul studiilor cu microelectrozi s-a descris o organizare somatotopică în nucleul ventral posterior. Proiecţia feţei şi capului este cea mai medială la nivelul nucleului arcuat

în timp ce membrul inferior cel mai lateral, iar restul organismului în tot nucleul. Porţiunea dorsală de la occiput pînă la coadă se proiectează în partea superioară a complexului ventro-bazal. Toate proiecţiile talamice sînt contralaterale, cu excepţia impulsurilor venite din regiunile peri şi intrabucale.

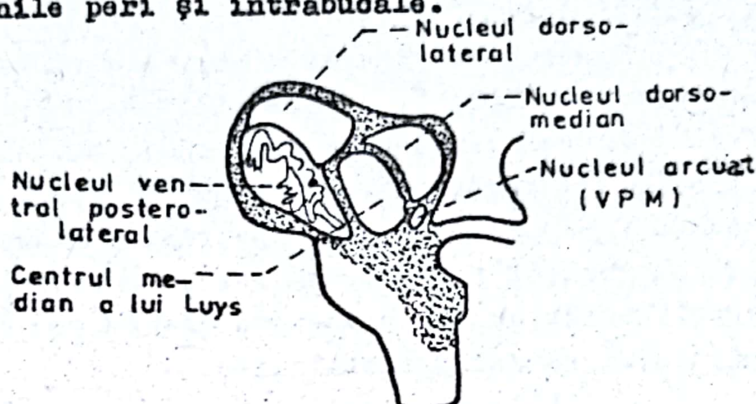


Figura nr. 114 Reprezentarea schematică a suprafeţei corporale la nivelul nucleului talamic ventral postero-lateral. Punctat - sistemul talamic cu proiecţie difuză.

Influxurile nervoase tactile ajung la neuronii nucleului ventro-bazal, fapt dovedit şi prin creşterea frecvenţei de descărcare a neuronilor receptivi. In nucleul central posterior ajung stimuli de la limbă. Unii neuroni sînt activaţi atît de stimuli reci cît şi tactili. Tot în acest nucleu se proiectează şi influxuri senzitive vegetative.

<u>Fiziologia nucleilor talamici senzoriali</u>.

In această categorie sînt incluşi nucleii în care fac sinapsă căile senzoriale. Sînt reprezentaţi prin corpii geniculaţi lateral şi median (metatalamusul) şi nucleul arcuat. Aşa după cum s-a specificat anterior, calea olfactivă nu are al treilea neuron, îndreptîndu-se de la nivelul bulbilor olfactivi (al doilea neuron) către scoarţa cerebrală temporală. Totuşi olfacţia are legături şi cu talamusul întrucît hipocampul proiectează pe calea unui traiect complicat în nucleul talamic anterior. In acest mod talamusul este interesat indirect de influxuri ale sensibilităţii olfactive, participînd la generarea anumitor reflexe mai ales vegetative.

Corpul geniculat lateral este sediul neuronului diencefalo-cortical al căii optice. Frecvenţa de descărcare a neuronilor din corpul geniculat lateral este în funcţie de intensitatea stimulării luminoase. Unii neuroni sînt activaţi de stimularea unui ochi, iar alţii de stimularea celui opus. Cea mai mare parte din neuro-

nii corpului geniculat lateral reacţionează la lumina difuză. Neuronii corpului genicular lateral primesc impulsuri şi de la nivelul ariei vizuale a scoarţei cerebrale. Cîmpurile receptive ale celulelor corpului geniculat lateral, fiind organizare în două regiuni antagoniste concentrice.

S-a descris o specializare şi la nivelul neuronilor corpului geniculat lateral. Astfel, unii neuroni sînt capabili să înregistreze variabile spaţiale, alţii sînt în legătură cu vederea colerată, iar alţii reacţionează la ambele variabile. Unele celule au legături atît cu celulele cu conuri cît şi cu bastonaşe, iar altele au legături numai cu celulele cu conuri. In cursul mişcărilor obiectelor se înregistrează, în corpii geniculaţi laterali, potenţiale electrice importante la fiecare sacadă a nistagmusului.

Corpul geniculat medial reprezintă formaţiunea unde are loc sinapsa între axonul celui de al doilea neuron şi al treilea neuron al căii acustice. Cu ajutorul metodelor electrofiziologice s-au înregistrat răspunsuri evocate la stimuli auditivi. Deşi sînt activate unităţi atît în corpul geniculat homolateral cît şi controlateral se pare că există o predominanţă pentru urechea contralaterală. Unele celule sînt stimulate biaural. Dintre acestea unele sînt excitate iniţial, altele sînt inhibate iniţial şi în sfîrşit există unităţi care nu sînt afectate de stimuli.

S-a văzut deja că stimulii gustativi ajung alături de stimuli tactili linguali la nivelul nucleului arcuat unde se găseşte al treilea neuron al căii gustative, de asemenea că influxurile olfactive sînt lipsite de releu talamic.

La nivelul talamusului se găsesc neuroni de releu nesenzoriali. Aceştia sînt în legătură cu circuitele cortico-ponto-cerebelo-corticale şi cortico-striato-talamo-corticale.

Fiziologia nucleilor talamici de asociaţie

Nucleii talamici de asociaţie mai sînt cunoscuţi şi sub numele de nuclei intrinseci sau de proiecţie secundară întrucît pe de o parte ei sînt activaţi de influxuri ce vin prin colaterale ale căilor specifice (senzitivo-senzoriale), iar pe de altă parte pentru că ei proiectează în ariile corticale asociative. Din acest grup fac parte nucleii dorso-median, dorso-lateral, postero-lateral, pulvinar şi corpul lui Luys care intră în constituţia subtalamusului.

Nucleul dorso-median primeşte influxuri de la centrii vegetativi hipotalamici şi le proiectează în cortexul prefrontal. Faptul că la acest nivel ajung impulsuri şi din ariile corticale: motorii, senzitive, vizuale şi auditive fac din releul hipotalamo-talamo-prefrontal unul din elementele de care depinde imaginea pe care noi ne-o formăm despre organismul nostru.

Alături de cortexul prefrontal, nucleul dorsomedian intervine în realizarea proceselor mentale necesare prevederii şi alegerii actelor musculare intenţionale.

Distrugerea nucleului dorso-median este urmată de pierderea în anumite limite a atenţiei, de diminuarea capacităţii de învăţare a unor procese noi, chiar de alterarea posibilităţilor de executare a unor acte învăţate şi în acelaşi timp se schimbă chiar comportamentul emoţional. De asemenea se produc perturbări ale motilităţii.

Nucleii dorso-laterali şi postero-laterali sînt implicaţi în controlul mişcărilor asociative învăţate, fiind intercalaţi pe calea cerebelo-talamo-corticală (parietală).

La nivelul nucleului pulvinar ajung influxuri somestezice, vizuale şi auditive.

Aferenţele vizuale, auditive şi somatice converg asupra aceloraşi agregate la nivelul nucleului pulvinar. Există interacţiuni depresive între aferenţele vizuale şi auditive pe de o parte şi cele somatice pe de altă parte.

Deşi nucleul centromedian este încadrat din punct de vedere anatomic în sistemul reticular, el trebuie privit din punct de vedere funcţional ca un nucleu talamic asociativ. Această orientare a fost făcută ca urmare a studiilor electrofiziologice. Astfel, în nucleul centromedian s-au înregistrat potenţiale evocate la stimuli somestezici, vizuali şi auditivi. Faptul că neuronii acestei formaţiuni fac parte din talamusul asociativ este probat de următoarele constatări: potenţialele evocate au latenţă lungă (multisinaptice), absenţa unei somatotopii, aceste potenţiale apar ca urmare a stimulării unor teritorii foarte îndepărtate unele de altele. Astfel că stimuli care vin din părţi diferite ale corpului converg asupra unui neuron.

Stimulii periferici ajung la nivelul centrului median prin colaterale ale căilor specifice, dar care se desprind încă înainte de a ajunge la nucleii talamici specifici.

Activarea centrului median poate realiza răspunsuri de recrutare în nucleii talamici laterali, motiv pentru care se atribuie

formaţiunii respective rolul de integrator în relaţiile intertalamice.

Injectarea de penicilină (factor convulsivant) în nucleii talamici al liniei mediane, produce descărcări de unde convulsive bilaterale şi sincrone, cu predominanţă în scoarţa cerebrală frontală. Propagarea influxurilor respective se realizează pe căi nespecifice conducătoare ale răspunsurilor de recrutare.

Nucleii talamici cu proiecţie corticală difuză

In acest grup sînt reuniţi nucleii liniei mediane, nucleul centro-lateral şi nucleul reticular talamic.

Stimularea electrică repetitivă a acestor nuclei produce un răspuns cortical, caracterizat prin unde negative care cresc succesiv în amplitudine, descresc şi iar cresc, realizînd fusuri asemănătoare cu acelea descrise în traseul electroencefalografic recoltat în anumite condiţii pe scoarţă cerebrală. Acest proces poartă numele de fenomen de recrutare.

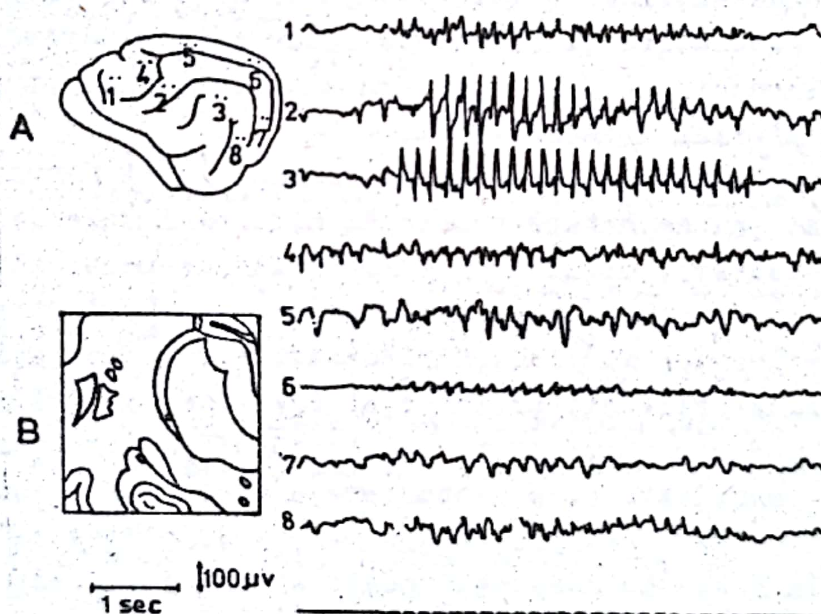


Figura nr. 115 Răspuns prin recrutare la pisică
Traseele 1-8: - aspecte electroencefalografice derivare în punctele indicate în schema A. Traseul inferior-înscrierea stimulării (frecvenţă 6c/s) aplicată la nivelul nucleilor talamici reticulari (punctul indicat în schema B).

Răspunsul de recrutare este un indicator al stării de veghe şi este mai puţin vizibil în timpul desfăşurării unor reflexe condiţionate. De fapt la nivelul talamusului pot fi evidenţiate două sisteme difuze de proiecţie. Unul aparţine întrutotul formaţiei

reticulate bulbo-diencefalice (prelungirea talamică a sistemului reticulat activator ascendent), iar cel de al doilea este reprezentat prin sistemul intralaminar difuz de recrutare. Sistemul talamic difuz poate să acţioneze independent de nucleii talamici specifici. S-a descris şi în interiorul sistemului talamic cu proiecţie difuză o organizare topografică cu proiecţii pe scoarţa somatosenzorială, vizuală, auditivă, motorie, frontală, etc. Cu toate acestea între sistemele specifice şi nespecifice ale talamusului există multiple interrelaţii. Aceste interacţiuni se realizează prin colaterale ale principalelor căi senzoriale sau prin conexiuni între nucleii talamici specifici şi intratalamici şi în sfîrşit prin posibilitatea de suprapunere la nivel cortical a proiecţiilor celor două sisteme.

Date anatomo-clinice privind rolul fiziologic al talamusului

Pentru elucidarea rolului funcţional al talamusului la om s-au utilizat observaţiile făcute pe bolnavi care prezentau anumite manifestări subiective şi obiective incluse în sindromul talamic şi care la necropsie au fost confirmate de leziunile caracteristice găsite la nivelul diencefalului.

Leziuni talamice pot apare ca urmare a unei hemoragii, boli infecţioase sau de natură tumorală. Sindromul talamic clasic (Déjerine-Roussy), dominat de tulburările de sensibilitate, se cacarterizează prin hemianestezie, hemipareză, hemiataxie cerebeloasă, mişcări coreoatetozice. Manifestările cele mai evidente sînt abolirea sensibilităţii profunde şi scăderea sensibilităţii superficiale. Suprareacţia, durere puternică şi paroxistică cu caracter afectiv se manifesta ca o descărcare dureroasă la excitaţii termice (apa caldă sau rece provoacă o durere ca o "arsură"). Deasemenea aceasta senzaţie dureroasă poate să apară la uşoara atingere a pielii sau chiar a firelor de păr.

In sindromul talamic localizarea excitaţiilor se face mai greu, iar uneori se pot întîlni şi alterări ale imaginii corporale, descriindu-se aşazisele "membre fantomă". Cazurile respective sînt socotite ca un fenomen de compensare, prin interceptarea căilor aferente şi eferente în activitatea regiunilor corticale respective.

In unele infarcte ale nucleilor talamici, care sînt urmate de ramolismente în partea terminală a pediculilor retromamilari, se poate ajunge pînă la demenţa talamică cu fenomene frontale, ataxie

locomotorie, tulburări de intelect, stupoare.

Datorită tulburărilor de sensibilitate apărute în cadrul sindromului talamic s-a crezut că talamusul reprezintă centrul durerii. Această supoziţie a fost înlăturată de datele experimentale care au pus în evidenţă apariţia de potenţiale evocate la nivelul cortexului cerebral în urmă stimulării dureroase.

Fiziologia hipotalamusului

Hipotalamusul, parte constitutivă a diencefalului, este situat la baza acestuia, înapoia chiasmei optice şi se prelungeşte cu tija hipofizară. El este alcătuit din grupuri de nuclei şi celule răspîndite în planşeul ventricolului III. Neuronii sînt grupaţi în nuclei în porţiunea centrală a hipotalamusului în timp ce în ariile periferice predomină celulele nervoase disparate.

Este necesar să prezentăm sumar împărţirea nucleilor hipotalamici din punct de vedere anatomic pentru a avea termenul de referinţă atunci cînd vom discuta funcţiile lor. In direcţie cranio-caudală, nucleii hipotalamici se grupează în trei zone:

- aria supraoptică (cranial);
- aria tuberiană;
- aria mamilară (caudal).

In direcţie mediolaterală se descrie aria hipotalamică medială şi laterală.

In mod obişnuit fiziologii utilizează termenii de hipotalamus anterior în care includ aria supraoptică şi hipotalamus posterior pentru zona tuberiană. Nucleii hipotalamici primesc numeroase aferente de la celelalte etaje ale sistemului nervos central:

- fibre olfacto-hipotalamice îşi au originea în structuri rinencefalice;
- fibre cortico-mamilare cu origine în hipocamp şi destinaţie fornix, iar altele vin din cortexul central;
- fibre ascendente cu origine senzitivo-senzorială;
- fibre de la nucleii talamusului medial (sistemul de fibre periventricular), globus palidus, subtalamus şi zona incerta;

Deasemenea, nucleii talamici proiectează eferenţe în diverse zone ale SNC;

- fasciculul mamilar, cuprinde fasciculul mamilo-talamic şi mamilo-tegumental;
- sistemul de fibre periventricular, proiectează în talamus;
- legături cu hipofiza-tractusurile supraoptico-hipofizar şi

tubero-hipofizar.

In sfîrşit hipotalamusul are legături vasculare cu adenohipofiza (vezi fiziologia glandei hipofize).

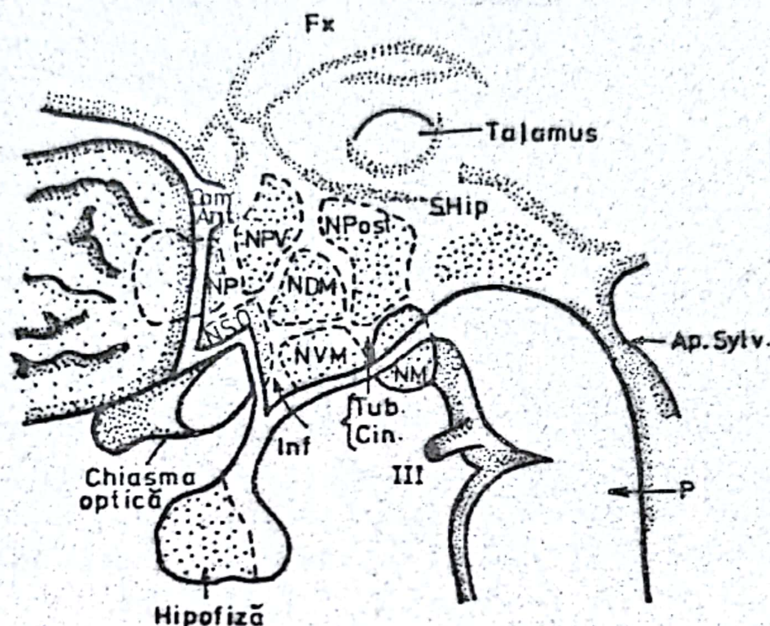


Figura nr. 116 Localizarea principalilor nuclei hipotalamici (după F.H.Netler). Ap.Sylv - apeductul lui Sylvius; Com.ant. - comisura anterioară; NDM - nucleul dorsomedian; Fx - fornix; Inf. - infundibulum; N.M. - nucleul mamilar; P - puntea lui Varilio; N.P. - nucleul preoptic; N.Post. - nucleul posterior; N-Pv - nucleul paraventricular; S.Hip - sulcus hipotalamic; NSO - nucleul supraoptic; Tub.cin - tuber cinereum; N.V.med. - nucleul ventro-median; III - nervul oculomotor extern.

Funcţiile hipotalamusului

Hipotalamusul controlează o mare parte a funcţiilor organelor interne pe calea sistemului nervos vegetativ şi prin intermediul hormonilor hipofizari. Astfel hipotalamusul îndeplineşte alături de funcţia de creier vegetativ (centri vegetativi superiori), rolul de centru unde se elaborează reacţii complexe cu participare viscerală şi somatică cum ar fi: reacţiile adaptative cardiovasculare din cursul efortului fizic menţinerea balanţei hidrice, a temperaturii constante a organismului, aportul alimentar, aportul hidric, etc.

Hipotalamusul îndeplineşte aşa cum de altfel s-a văzut în capitolele anterioare rol în reglarea funcţiei glandei hipofize şi prin intermediul acesteia în activitatea celorlalte glande endocrine. Implicaţiile hipotalamusului în reglarea secreţiei de hor-

moni hipofizari sînt foarte largi şi complexe întrucît la acest nivel s-au diferenţiat două mecanisme cu totul deosebite ce intervin în fiziologia acestei glande. Detalii privind interrelaţiile funcţionale hipotalamo-hipofizare au fost prezentate la capitolul de fiziologie a glandelor endocrine aşa încît reamintim că nucleii hipotalamici influenţează hipofiza prin intermediul neurosecreţiilor. Aceste neurosecreţii ajung la nivelul adenohipofizei prin intermediul sistemului port hipotalamo-hipofizar (Popa-Fielding) şi se comportă ca factori stimulatori ai secreţiei de tropi hipofizari. Dimpotrivă în hipofiza posterioară neurosecreţiile ajung prin intermediul tractusului hipotalamo-hipofizar, migrînd de-a lungul axonilor neuronilor secretori, fiind depozitaţi în neurohipofiză de unde sînt deversaţi în torentul circulator, în funcţie de necesităţi. Neurosecreţiile respective se comportă ca adevăraţi factori hormonali.

In sfîrşit, se mai atribuie hipotalamusului un rol deosebit de participare la elaborarea reacţiilor comportamentale ale organismului: capricii şi expresiile afectivo-emoţionale, apariţia unor necesităţi, satisfacerea unor instincte, etc.

Funcţiile hipotalamusului au fost studiate la început prin efectuarea unor leziuni sau stimularea diverselor sale regiuni. Ulterior s-au făcut observaţii pe animale cărora li s-a injectat strict local (chiar intracelular-microiontoforeză) unele substanţe, dar după încălzire, ori prin înregistrarea activităţii bioelectrice locale.

Participarea hipotalamusului la efortul fizic.

Stimularea electrică a hipotalamusului la animale anesteziate este urmată de creşterea presiunii sanguine, a frecvenţei şi forţei de contracţie cardiacă precum şi vasodilataţie - reacţii caracteristice ce apar în cursul efortului muscular. Modificările respective sînt obţinute prin stimularea centrului de apărare "defence area". Nu trebuie să surprindă această suprapunere a centrului hipotalamic care controlează activitatea cardiovasculară şi aceea care este responsabilă de reacţii de furie şi frică, stări afective care se însoţesc de efort muscular. In afară de căile efectoare cunoscute ca fiind implicate în aceste reacţii, axonii neuronilor hipotalamici produc direct vasodilataţie în muşchi în timpul efortului fizic, fără ca să facă sinapsă în centrii vasomotori.

Rolul hipotalamusului în reglarea secreţiei gastrice.

Experienţe efectuate pe maimuţe anesteziate au scos în evidenţă

posibilitatea participării unor anumiţi centri hipotalamici la reglarea secreţiei sucului gastric. Stimularea electrică a hipotalamusului anterior este urmată de o creştere a secreţiei acide, dar care dispare după vagotomie. Si stimularea hipotalamusului caudal produce o scădere a pH-ului sucului gastric, dar după o perioadă de latenţă mai mare de la excitare. Aceasta însă nu este afectată de vagotomie, dar este suprimată de excizia bilaterală a medulosuprarenalei.

Aceste experienţe scot în evidenţă faptul că diferite arii hipotalamice pot interveni în modificarea secreţiei sucului gastric fie pe cale nervoasă (n.vag.), fie prin mecanism umoral (posibil prin intermediul ACTH-ului hipofizar).

Se pare că există o corelaţie între procesul de stimulare a secreţiei sucului gastric de către hipotalamus şi comportamentul alimentar. Astfel, dacă se stimulează hipotalamusul lateral la şobolan în perioada de post se produce o dublare a răspunsului secretor. Dacă aceeaşi stimulare se realizează la un animal care a mîncat pînă la saturare, se determină din nou ingestia de alimente.

Concomitent cu fenomenul hipersecretor realizat prin stimularea hipotalamusului se observă şi o creştere a motilităţii gastrice.

Rolul hipotalamusului în reglarea temperaturii organismului.

In capitolul "energia calorică şi reglarea ei" s-au prezentat datele referitoare la menţinerea constantă a temperaturii organismului aşa încît sarcina acestui paragraf este de a sublinia participarea diverselor formaţiuni hipotalamice în realizarea acestui fenomen.

Importanţa hipotalamusului ca structură nervoasă esenţială, implicată în reglarea temperaturii organismului este evidentă la animale la care se distrug diverse porţiuni ale SNC. Leziuni mici la nivelul hipotalamusului anterior face animalul de experienţă (omul în circumstanţe patologice) incapabil să-şi regleze temperatura în condiţii de creştere a temperaturii mediului ambiant fără să afecteze comportamentul adecvat în condiţiile frigului. Organismul cu leziuni hipotalamice anterioare nu poate să piardă căldură întrucît fenomenele care intervin în acest proces, vasodilataţia cutanată şi sudoraţia nu se mai pot desfăşura.

Lezarea regiunilor hipotalamice aduce animalul în imposibilitate de a reacţiona atît faţă de scăderea temperaturii ambiante cît şi la creşterea ei.

Aceste observații au sugerat existența în hipotalamus a doi centri care prezintă numeroase interrelații funcționale. Centrul care controlează pierderea de căldură este localizat în hipotalamusul anterior - aria preoptică, în timp ce la nivelul hipotalamusului posterior este situat centrul ce reglează producerea și reținerea căldurii pentru organism.

Stimularea electrică a hipotalamusului anterior la animale normale plasate în condiții de neutralitate termică sau rece induce polipnee și vasodilatație periferică în vederea creșterii pierderii de căldură. De asemenea, încălzirea hipotalamusului anterior, cu 1-2° deasupra temperaturii normale prin intermediul unor termoelectrozi este urmată de intrarea în acțiune a tuturor mecanismelor de pierdere a căldurii. Efecte opuse celor descrise anterior realizează prin manevre asemănătoare aplicate la nivelul nucleilor hipotalamusului posterior.

Alături de efectele somatice și vegetative obținute prin modificarea temperaturii ariei preoptice se produc și modificări ale secrețiilor hormonale. Astfel, în timpul răcirii hipotalamusului antwrior se produce o creștere a secreției de tiroxină, a nivelului noradrenalinei și adrenalinei urinare. Din contra încălzirea hipotalamusului anterior are efecte inverse asupra secreției hormonale.

Această termosensibilitate a hipotalamusului anterior a fost pusă în evidență și prin înregistrarea de biopotențiale celulare din regiunea preoptică,

Unii neuroni sînt sensibili la încălzire și descarcă cu o frecvență care crește liniar în funcție de temperatura lor proprie. S-au pus chiar în evidență mai multe tipuri de neuroni în funcție de pragul lor se sensibilitate față de temperatură și capacitățile lor de răspuns. Aceștia au probabil roluri diferite în activarea diverselor sisteme de pierdere a căldurii. Stimularea electrică a hipotalamusului posterior determină apariția frisonului termic. Totuși încălzirea acestei zone prin electrozi de diatermie nu abolește frisonul produs prin influxuri aferente cutanate în cazul expunerii la frig.

Astfel, hipotalamusul posterior este considerat o formațiune incapabilă să deceleze variațiile de temperatură locale, dar este socotit sediul unui releu sinaptic pentru excitațiile termice venite de la receptorii periferici și din zona preoptică, în vederea declanșării reacțiilor vegetative, somatice și hormonale de con-

servare a căldurii.

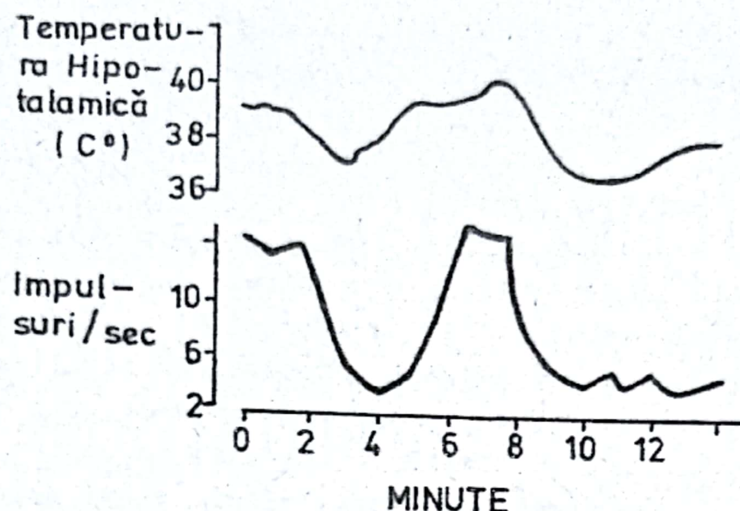


Figura nr.117 Relaţia dintre frecvenţa de descărcare a neuronilor care răspund la creşterea temperaturii hipotalamice. Modificările temperaturii locale au fost realizate cu tuburi termode plasate lîngă hipotalamus şi perfuzie cu apă caldă.

Realizarea interacţiunilor funcţionale dintre zona preoptică şi hipotalamusul posterior nu este dar elucidată. La om, se pare că reacţii adecvate de pierdere a căldurii se obţin mai ales prin excitarea directă a hipotalamusului anterior de creşterea temperaturii interne. Este probabil ca neuroni care au un prag mai scăzut la variaţiile de cald să înceapă să funcţioneze primii determinînd inhibarea hipotalamusului posterior şi astfel a reacţiilor de producere de căldură. Alţi neuroni, care au prag ridicat de descărcare a impulsurilor faţă de creşterea temperaturii intră în acţiune la creşterea mai avansată a temperaturii interne avînd drept rezultat declanşarea reacţiilor de pierdere a căldurii (vasodilataţie şi sudoraţie).

Se pare că la om nu există un mecanism asemănător de funcţionare a hipotalamusului posterior.

Din cele prezentate putem trage concluzia că centrii termoreglatori hipotalamici se comportă ca un veritabil termostat biologic, fiind capabil să sesizeze pe de o parte variaţiile locale ale temperaturii mediului intern, iar pe de altă parte să fie influenţat prin influxuri venite de la nivelul receptorilor termici. Ei sînt dotaţi cu posibilităţi de control al reacţiilor termolitice şi termogenetice, oferind astfel organismului o constanţă a tempe-

raturii sale absolut necesară desfășurării proceselor metabolice (enzimatice) din organism.

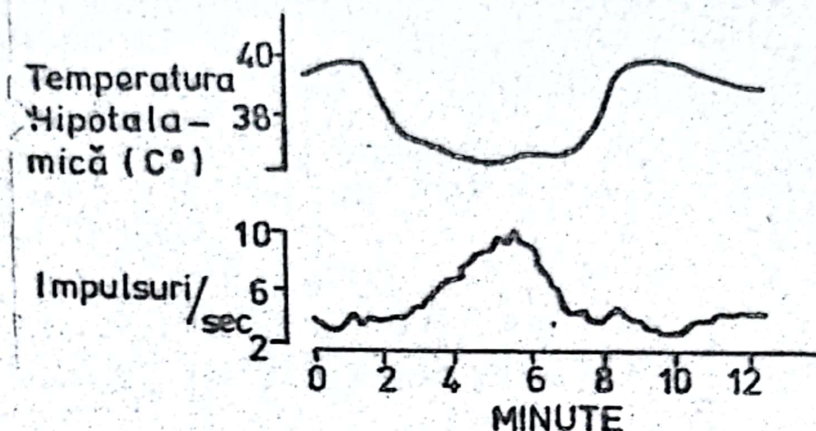


Figura nr.118- Relația dintre frecvența de descărcare a neuronilor "unități pentru rece" din hipotalamus și temperatura locală a hipotalamusului la câine (Hardy și colab. 1964).

Rolul hipotalamusului în reglarea aportului alimentar

Așa după cum știm aportul de alimente este reglat ca urmare a interacțiunii funcționale între doi centri: centrul foamei și centrul sațietății, situați primul în hipotalamusul lateral, iar cel de al doilea în nucleul hipotalamic ventro-medial.

Acești centri sînt legați prin conexiuni, asigurîndu-se astfel intrarea decalată a lor în acțiune, iar pe de altă parte explicînd efectele leziunilor sau stimulării individuale. Existența unor astfel de conexiuni a fost demonstrată și prin înregistrări bioelectrice unitare dintr-unul din centrii în timpul stimulării celuilalt. S-a constatat o scădere a activității spontane a neuronilor dintr-un centru după stimularea centrului antagonic (fig.)

Pentru explicarea mecanismului de acțiune a acestor centri s-au emis mai multe ipoteze. Una dintre acestea acordă o importanță deosebită excitațiilor pornite din sfera digestivă. Alte ipoteze scot în evidență participarea unor constante fizico-chimice ale mediului intern. Astfel se presupune că hipotalamusul ar funcționa prin mecanism de glicostat (Meyer), centrul foamei fiind activat în timpul scăderii glicemiei, iar centrul sațietății în condiții opuse. In sprijinul acestei ipoteze vin și unele cercetări electrofiziologice. Scăderea glicemiei determină o reducere a activității unitare în centrul sațietății și o creștere în centrul foamei și invers, (fig.). Răspunsul este specific întrucît el nu a putut fi

pus în evidență în alți nuclei hipotalamici sau în scoarța cerebrală. Se pare că glucoza își manifestă direct acțiunea asupra centrilor hipotalamici.

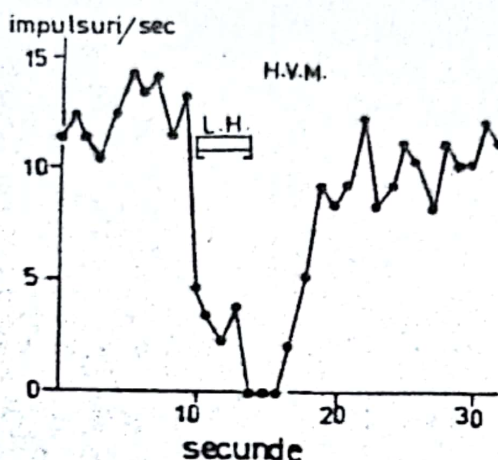


Figura nr.119- Interrelații dintre centrul foamei și sațietății. Inhibiția descărcărilor spontane a neuronilor din centrul sațietății (nucleul hipotalamic ventromedian) în timpul excitării electrice a centrului foamei (aria hipotalamică laterală) (Oomura și colab., 1967).

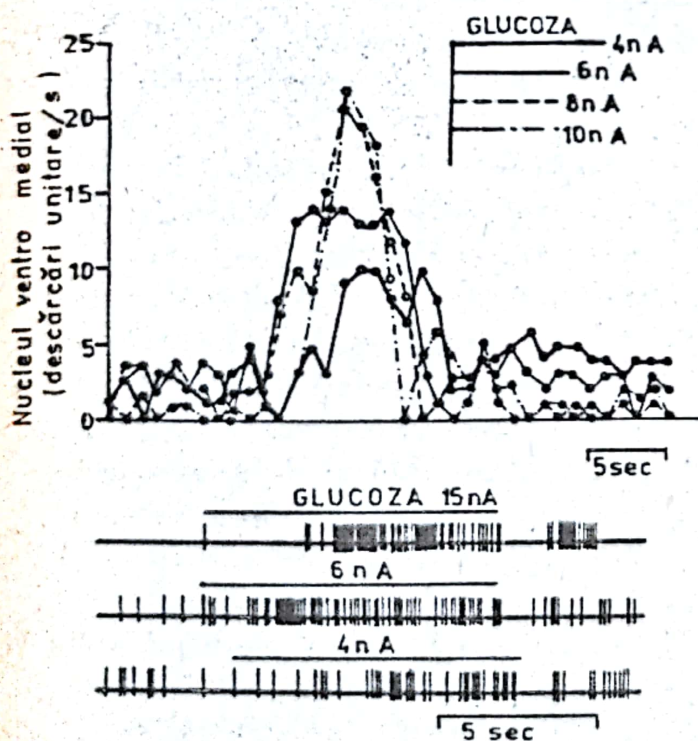


Figura nr.120- Efectele aplicării de glucoză asupra ritmului de descărcare a neuronilor din hipotalamusul ventromedian. Glucoza a fost aplicată electroosmotic prin intermediul unei micropipete (fiecare creștere a cantității de glucoză a fost exprimată prin valoarea curentului electric aplicat nanoamperi-nA). (Oomura și colab.1969).

Altă ipoteză incriminează variațiile de temperatură ale sîngelui care irigă hipotalamusul ca factor de activare diferențiată a celor doi centri (ipoteza termostatului). Este cunoscut efectul dinamic specific al alimentelor în creșterea temperaturii organismului. Scăderea temperaturii sîngelui stimulează centrulfoamei și invers. De asemenea alți factori metabolici, circulanți, au fost propuși ca factori ce ar fi capabili să stimuleze diferențiat centrii foamei sau sațietății. Probabil că toți acești factori fac parte dintr-unul și același mecanism, dar gradul de participare al unuia sau altuia nu este încă bine stabilit.

Rolul hipotalamusului în menținerea balanței hidrice a organismului.

In linii generale, balanța hidrică a organismului este rezultatul unui echilibru între aportul de apă și eliminarea sa, în primul rînd la nivelul rinichiului, dar și prin piele, pulmoni, tub digestiv, etc.

Homeostazia hidrică a organismului este menținută datorită intervenției unor multiple mecanisme neurohormonale complexe. In cadrul acestora, hipotalamusul joacă un rol foarte important atît în controlul eliminării apei din organism dar și în procesul de aport. Prin intermediul hormonului antidiuretic (ADH), hipotalamusul este capabil să realizeze o reținere a apei pentru organism sau din contra să permită eliminarea excesului. In același timp la nivelul hipotalamusului anterior se găsește centrul setei care controlează și imprimă comportamentul caracteristic însetării și ingestiei de apă. Am reținut că în apariția senzației de sete sînt incriminate mai multe perturbări care apar atît în compoziția mediului intern cît și în cea a citoplasmei. Dintre acestea s-ar putea reține mai ales părerea să setea ar fi rezultatul unei diferențe a presiunii osmotice între mediul intra și extracelular (Magmen 1953). Deci, deși există incertitudine în ceea ce privește factorul determinant al setei, un fapt trebuie din nou reținut că apa plasmatică reprezintă o constantă homeostatică a organismului.

Rolul hipotalamusului în reglarea dipsogenezei a fost precizat după experiențele lui Anderson (1953) care a injectat o soluție hipertonică de clorură de sodiu în vecinătatea nucleului paraventricular la capră și a observat că ingeră imediat o mare cantitate de apă. Ulterior s-a observat că și stimularea electrică a acestei zone (nucleul supraoptic) produce efect dipsogen.

S-a pus întrebarea; cum sînt informate structurile supraoptice

asupra nevoii de apă a țesuturilor . S-a observat, nu numai că injectarea de clorură de sodiu hipertonică în nucleii supraoptici produce senzație de sete dar, că și injectarea unei astfel de soluții în carotida internă este urmată de apariția unor biopotențiale lente în structurile nervoase susmenționate.

Se pare că senzația de sete și secreția ADH-ului nu se produc prin exact acelaș mecanism, întrucît s-a reușit să se obțină prin stimulare adecvată separat polidipsie și reducerea diurezei apoase. Deși modalitatea de control hipotalamic a setei este necunoscută, un fapt este stabilit și anume că hidratarea tisulară este reglată de osmosensibilitatea hipotalamusului care ajustează atît aportul cît și eliminările de apă din organism. Mecanismul de reajustare a diurezei este mai rapid decît cel de refacere a hidremiei prin sete.

Așa după cum am văzut în capitolele anterioare, osmosensibilitatea hipotalamică nu este singura informație capabilă să regleze ingestia de apă; uscăciunea istmului bucofaringian apare foarte pregnantă, dar ca factor de declanșare a lanțului.

Dacă ar fi să rezumăm întregul comportament al setei, ar trebui să reținem că setea este cauzată de creșterea osmolarității plasmatice, corelată cu deshidratarea tisulară (uscăciunea bucofaringiană). Cantitatea de apă băută este contorizată la nivelul căilor digestive superioare pentru a adapta volumul de apă ingerat la nevoile organismului. Astfel, oprirea băutului rezultă în urma unui proces de inhibiție centrală inițiat de exteroceptori și proprioceptorii excitați în timpul umezirii cavității bucale. Inhibiția centrilor hipotalamici, inițiată prin mecanismele susmenționate, este urmată de o perioadă asemănătoare pe parcursul a mai multor ore ulterioare.

Centrii hipotalamici ai setei sînt stimulați deci de osmoreceptorii din carotida internă și nucleii supraoptici ca de astfel și de uscăciunea gurii.

Absorbția apei restabilește echilibrul hidric al organismului așa încît hipotalamusul anterior nu mai primește stimuli specifici.

Dacă hipotalamusul are ponderea cea mai mare în apariția senzației de sete, trebuie să arătăm că și structuri corticale sînt implicate în comportamentul organismului în aceste circumstanțe.

<u>Rolul hipotalamusului în comportamentul emoțional</u>

S-a observat că prin stimularea unor zone din hipotalamus se produc diferite reacții caracteristice comportamentului emoțional.

Prin introducerea de electrozi " à demeure" la nivelul hipotalamusului, s-a realizat descrierea clasică a manifestării de furie ca urmare a excitării electrice a hipotalamusului.

Stimularea electrică a hipotalamusului în apropierea fornixului la animalul chiar sub narcoză este urmată de apariția unor reacții vegetative care însoțesc stările emoționale (hipertensiune, midriază, piloerecție, hiperglicemie, descărcare medulo-suprarenaliană, defecație, etc.). Același tip de stimulare aplicată la animalul în stare de veghe declanșează un acces de furie violentă. S-a constatat că excitarea electrică diferențiată a structurilor hipotalamice este urmată de manifestări diferite. Zona perifornicală este responsabilă de reacția de agresiune,iar partea anterioară a hipotalamusului de reacția de frică și fugă. Imediat după începutul stimulării zonei perifornicale animalul ia o poziție de atac, cu arcuirea coloanei vertebrale, capul aplecat în față, părul ridicat, pupile midriatice. După această perioadă animalul revine în totalitate calm într-un timp suficient de rapid. Executarea părții anterioare a hipotalamusului determină de asemenea ridicarea promptă a animalului, dilatarea pupilelor, dar în loc să ia poziția de atac, animalul caută să fugă, să scape pentru a se putea ascunde. Reacții asemănătoare au fost obținute și prin stimularea unor regiuni mezencefalice, ceea ce atrage atenția asupra unei participări diencefalo-mezencefalice la realizarea reacțiilor respective.

FORMATIA RETICULATA

Formația reticulată poartă această denumire întrucît pe cupe histologice are aspectul unei rețele ce se întinde de-a lungul axului cerebrospinal de la nivelul măduvei spinării și pînă la nivelul formațiilor diencefalice. In această rețea de fibre se observă corpi neuronali de mărimi diferite (12-90 u) grupate în micronuclei mai mult sau mai puțin bine delimitați.

Formația reticulată primește aferențe de la nivelul tuturor etajelor sistemului nervos central:

- aferențe somestezice (exteroceptive, interoceptive, proprioceptive, nociceptive), fie prin colaterale desprinse din căile specifice spino-talamice fie separat pe calea spino-reticulo-talamică;
- aferențe corticale de la nivelul ariilor senzorio-motorii, oculo-motorii, frontale, orbitare, parietale superioare, temporale superioare și de la circumvoluția limbică;

- aferenţe cerebeloase;
- aferenţe rinencefalice şi diencefalice.

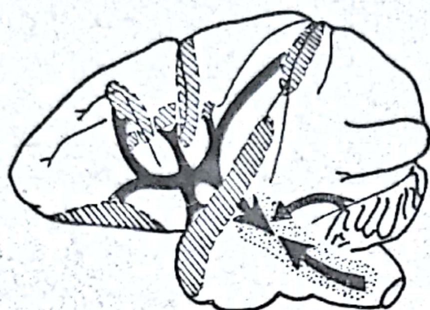


Figura nr.121
Reprezentarea aferenţelor ascendente, corticale şi cerebeloase asupra formaţiei reticulate după J.D. French

In acelaşi timp, formaţia reticulată realizează legături cu toate formaţiunile nevraxului pe calea eferenţelor.

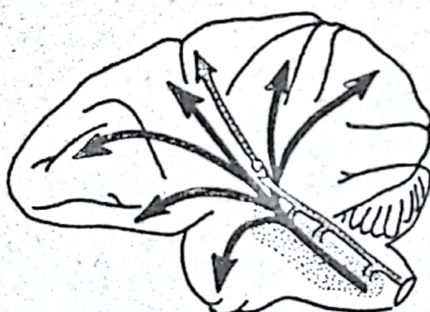


Figura nr. 122
Distribuţia difuză a proiecţiilor formaţiei reticulate asupra scoarţei cerebrale (săgeţile negre) comparativ cu proiecţia corticală a căii somestezice (săgeată punctată) (după J.D. French).

Ceea ce caracterizează însă această structură sînt conexiunile intrareticulare în număr deosebit de mare şi în acelaşi timp foarte variate. Studiul cu microelectrozi a pus în evidenţă că neuronii reticulari pot fi activitaţi prin intermediul a 2-3 tipuri de stimuli deosebiţi. Caracteristic este faptul că fiecare grup neuronal răspunde la o anumită combinaţie de stimuli somestezic şi auditiv sau vizual etc). Sînt însă şi neuroni care nu răspund decît la un anumit fel de stimul.

Regiunile excitate care proiectează pe un neuron sînt foarte deosebite şi pot fi atît homolaterale cît şi heterolaterale.

Faptul că un neuron poate să primească influxuri atît inhibitoare cît şi excitatoare din zone foarte diferite, iar pe de altă parte

expansiunea foarte largă în cîmpul polisinaptic al formației reticulate îi oferă acesteia o mare capacitate de integrare și modulare. Totuși această capacitate îmbracă un aspect particular și anume că numărul mare de impulsuri pe care le primește sînt despuiate de specificitatea lor, acționînd în mod particular prin cantitatea lor spațială și mai puțin prin calitățile individuale.

Datele prezentate pînă acum lasă să se întrevadă particularitățile funcționale ale formației reticulate. De altfel încă din anul 1935, Bremer atrăgea atenția prin experiențele sale că encefalul separat de măduvă este capabil să întrețină alternanța dintre starea de veghe și somn ca la animalul normal. De asemenea că preparatul "encefal izolat" nu se trezește, așa încît s-a presupus că între cele două secțiuni s-ar afla o formațiune implicată în menținerea stării de veghe. Experiențele lui Magoun (1950) au precizat ulterior că formația reticulată bulbo-diencefalică este capabilă să faciliteze activitatea scoarței cerebrale, să activeze ori să inhibe răspunsurile motorii medulare reflexe sau cele inițiate cortical.

Am putea rezuma funcțiile formației reticulate astfel:

- de control a motricității somatice și a funcțiilor vegetative prin sistemul reticulat descendent și ascendent în același timp prin derivațiile cerebeloase;
- de control a activității cortexului cerebral prin intermediul sistemului ascendent care primește aferențe senzoriale, corticale și hipotalamice și își manifestă efectul prin eferențe reticulo-talamo-corticale sau chiar reticulo-corticale directe.

<u>Rolul formației reticulate în activitatea musculaturii somatice</u>

Formația reticulată, în special cea din porțiunea superioară a mezencefalului joacă un rol deosebit în menținerea tonusului muscular și a stării de veghe, în timp ce segmentul ponto-bulbar are rol în reactivitatea medulară prin sistemul reticular descendent activator (SRDA) și inhibitor (SRDI). Influența celor două sisteme descendente asupra activității motorii poate fi observată urmărind reflexele miotatice de extensie sau flexie după percuția tendoanelor respective sau după stimulare directă a cortexului cerebral.

Stimularea zonei din substanța reticulată cuprinsă între decusația piramidală și hipotalamusul posterior are efecte facilitatoare în timp ce excitarea părții inferioare a formației reticulate bulbare determină inhibiția motricității. Influențînd jocul normal al reflectivității medulare, formația reticulată nu o dezorgani-

zează.

Influențele reticulo-spinale pot crește sau să scadă semnificativ descărcările fibrelor aferente gama ale fusului neuromuscular, ducînd astfel la o modificare a imputu-ului lor.

Cele două sisteme, inhibitor și facilitator, exercită un control permanent asupra reactivității motoneuronilor și în mod particular asupra reflectivității tonice și posturale prin intermediul neuronilor motori și a buclei gamma. Sistemul reticulat activator descendent este menținut continu în stare de activitate prin intermediul influxurilor eferente și a factorilor umorali care bombardează necontenit această formațiune. La rîndul lor cele două sisteme exercită așa după cum am văzut o acțiune dinamogenă asupra motricității. In același timp această acțiune facilitatoare prezintă variații nictemerale în raport cu gradul de vigilență. Se știe că somnul reduce tonusul muscular și suprimă mișcările spontane.

Rolul formației reticulate în reglarea funcțiilor vegetative.
In capitolele de reglare a funcțiilor diverselor organe interne și în cel privind fiziologia sistemului nervos central a fost tratată pe larg intervenția unor formațiuni bine individualizate din formația reticulată bulbo-diencefalică în realizarea lor. Vom prezenta în acest capitol doar raportul între viața vegetativă și formația reticulată.

Nu există nici o îndoială că între activitatea formației reticulate și a organelor interne există strînse legături întrucît excitarea directă a acesteea este urmată imediat de modificarea funxției aparatului respirator, circulator, digestiv, medulosuprarenalei, etc. Fiecare din aparatele sus menționate sînt supuse influențelor dominante ale unui sistem înzestrat cu activitate ritmică (centrii respiratori, sau continuă (centrii vasomotori) demonstrînd rolul dominant al bulbului asupra centrilor medulari. Si astfel se presupune că și funcțiile vegetative sînt legate de starea de veghe a organismului. In acest sens înregistrările concomitente ale electrocorticogramei și spre exemplu a potențialelor de acțiune din nervul frenic sau a tonusului simpatic (valoarea presiunii arteriale, deschiderea pupilei) etc., demonstrează că variațiile în activitatea organelor respective sînt sincrone cu acelea apărute în activitatea scoarței cerebrale.

Starea vigilă se modifică în cursul a 24 ore în același sens ca și compoziția mediului intern. Ori acesta din urmă reprezintă

unul din elementele care întreţin excitabilitatea formaţiei reticulate, structură care primeşte numeroase influxuri aferente de la nivelul întregului organism. Amplificarea ventilaţiei pulmonare din cursul efortului fizic apare înaintea modificării concentraţiei gazelor respiratorii din sînge. Acest fenomen se presupune a fi realizat prin trei mecanisme:

- fenomenul de postdescărcare (after discharge) reticulară care se întîlneşte de altfel la nivelul tuturor formaţiunilor polisinaptice;
- hipercapniei şi tuturor celorlalte modificări umorale;
- creşterii nivelului adrenalinei şi noradrenalinei din sînge.

Este cunoscut faptul că cei doi hormoni intensifică efectele facilitatoare ascendente şi descendente, contribuind astfel la realizarea activităţii corticale şi medulare, iar pentru aceasta din urmă atît asupra funcţiilor motorii somatice cît şi vegetative. Se pare că formaţia reticulată acţionează nu numai asupra nucleilor vegetativi bulbari şi chiar şi asupra celor din hipotalamus realizînd o acţiune analoagă.

Putem deci conclude că, în general, formaţia reticulată acţionează în sens dublu, de manieră opusă, asupra mecanismelor nervoase atît somatice cît şi vegetative: activatoare şi inhibitoare a căror rezultantă (variabilă în funcţie de circumstanţele fiziologice) adaptează funcţiile viscerale şi starea vigilă şi invers.

<u>Rolul formaţiei reticulate în realizarea stării de veghe</u>

Existenţa unui sistem activator ascendent la nivelul formaţiei reticulate, dar mai ales a posibilităţilor sale de funcţionare au fost precizate prin urmărirea activităţii corticale ca urmare a excitării sau din contra a distrugerii substanţei reticulate.

Este cunoscut faptul că excitaţiile senzitivo-senzoriale, determină trezirea unui subiect care doarme, dacă acestea ating o anumită intensitate. Trezirea în acest caz se pare că nu este rezultatul ajungerii la nivelul scoarţei cerebrale a mesajelor respective pe căile directe specifice, ci mai degrabă datorită unor descărcări ce se proiectează difuz prin intermediul formaţiei reticulate. La această concluzie s-a ajuns în urma unor cercetări de stimulare electrică a formaţiei reticulate la animale de experienţă în stare de somn şi care au generat un traseu electrocortico-

grafic identic cu acel provocat de un stimul de trezire obişnuit (reacţia de trezire sau "arousal"). Dacă în condiţii de somn electrocorticograma prezintă fusuri, sincronizare de unde alfa rapide întrerupte de unde delta ample, reacţia de trezire se caracterizează prin dispariţia fusurilor, desincronizare şi revenirea la ritmul rapid şi de joasă amplitudine (detalii la capitolul de electroencefalografie).

Reacţia de trezire prezintă o analogie frapantă cu reacţia de oprire sau reacţia de atenţie (Berger) şi care se obţine prin stimularea formaţiei reticulate în toată desfăşurarea sa.

Distrugerea separată a diferitelor părţi din formaţia reticulată scoate în evidenţă rolul predominant al segmentelor superioare ale acestei structuri în menţinerea stării de veghe şi în atenţie. In aceste condiţii apariţia reacţiei de oprire ca urmare a stimulării formaţiei reticulate la toate nivelele aduce argumente funcţionale că aceste etaje diferite sînt legate între ele prin lanţuri neuronale şi că doar grupele de neuroni din formaţia reticulată mezencefalo-diencefalică proiectează la nivelul scoarţei cerebrale. Stimulii porniţi din această zonă se proiectează aşa după cum am văzut în talamusul median şi de aici prin numeroase conexiuni multisinaptice le distribuie la nenumăraţi alţi nuclei.

Aferenţele nespecifice persistă şi după secţionarea benzii lui Reil (căile specifice), ele au o latenţă lungă şi fac sinapsă în nucleii talamusului cu proiecţie difuză de unde sînt proiectaţi la nivelul straturilor II şi III din scoarţa cerebrală. Cum însă efectele activatoare corticale specifice şi nespecifice sînt identice, este de înţeles că între căile respective există conexiuni mai ales talamice.

Formaţia reticulată poate să realizeze o gradare a stării de veghe şi cunoştinţă. Acest fapt a fost pus în evidenţă prin experienţe de stimulare cu electrozi "à de meure" plasaţi la nivelul formaţiei reticulate. Stimularea formaţiei reticulate la animalul treaz cu excitanţi slabi produce o reacţie de alertă; animalul îşi întrerupe activitatea întorcînd capul cînd la stînga cînd la dreapta. Nu ia poziţie de apărare ci doar atenţia sa pare să fie solicitată. Excitarea cu stimuli ceva mai puternici induce o reacţie de alertă însoţită de manifestări emoţionale, animalul (pisica) se culcă pe picioare şi ia poziţia de apărare. In sfîrşit, stimuli puternici determină apariţia unei reacţii dezorganizate cu

elemente emoţionale puternice, de teroare sau panică. Este foarte posibil că o gradare în sens invers a depresiunii să poată fi pusă în evidenţă în perioada care precede somnul.

In aceste circumstanţe se poate considera formaţia reticulată ca un sistem dinamogen care asigură modularea fină şi suplă a stărilor de cunoştinţă cu manifestările lor globale. O astfel de funcţionare atît de nuanţată nu poate fi explicată numai prin mecanisme simple de reglaj induse numai de variaţiile aferenţelor senzoriale ci prin fenomene mult mai complexe,

Progresul realizat prin tehnicile de microelectrofiziologie au permis urmărirea activităţii biologice spontane a neuronilor formaţiei reticulate. S-a observat că neuroni reticulari izolaţi, care nu primesc aferente extrareticulare au o activitate de fond, dar insuficientă pentru a menţine starea de veghe. Acţiunea acestor neuroni se răsfrînge la nivelul scoarţei cerebrale, în condiţii normale, datorită amplificării activităţii lor în funcţie de circumstanţă prin influxurile născute la periferice, în centri superiori, sau sub influenţa directă a unor factori umorali.

Rolul influxurilor senzitivo-senzoriale asupra funcţionării sistemului reticulat activator ascendent este primordial întrucît în lipsa completă a lor se observă o stare de somn permanent. Printr-un fenomen de sumaţie spaţială heterosinaptică la nivelul formaţiei reticulate, stimulii somestezici, vizuali, auditivi, olfactivi, visceroceptivi determină o activare a sistemului ascendent care la rîndul lui este activator.

Si stimuli veniţi de la nivelul altor formaţiuni nevraxiale au importanţă în activarea formaţiei reticulate. Astfel, de la corpii cvadrigemeni, cerebel, dar mai ales de la nivelul scoarţei cerebrale ajung influxuri la neuronii reticulaţi influenţîndu-le activitatea. Atît influxurile senzoriale cît şi cele corticale îşi sumează efectele pentru intensificarea acţiunii dinamogene a neuronilor reticulari. Deşi toate ariile corticale trimit influxuri către formaţia reticulată - influenţele activatoare cele mai eficace le au zonele senzitivo-motorii ale feţei, frontale, girus cinguli şi circumvoluţia temporală superioară. Aceste date oferă o bază experimentală la explicarea stării de trezire şi de întărire a reacţiei vigile cu origine mentală.

Dintre factorii umorali care intervin direct în activarea formaţiei reticulate, un rol deosebit îl joacă presiunea parţială a CO_2 (P_{CO_2}). Hipercapnia este un factor care imprimă electro-corticogra-

mai un aspect caracteristic stării de veghe, în timp ce hipocapnia din hiperventilaţie determină apariţia de fusuri şi unde lente. De asemenea concentraţia sanguină normală a adrenalinei şi noradrenalinei se adaugă la acţiunea pe care o au gazele respiratorii din sînge la întreţinerea activităţii de fond a formaţiei reticulate. Este ştiut faptul că excitaţiile senzitivo-senzoriale cu o intensitate puţin mai mare cresc secreţia de hormoni medulosuprarenalieni, iar aceştia actvînd sistemul reticulat ascendent întăresc efectele de trezire ale stimulilor respectivi.

Formaţia reticulată este foarte sensibilă la anestezice. De altfel efectul activator al formaţiei reticulare asupra scoarţei cerebrale este printre primele funcţii nervoase blocate de către aceste substanţe. Narcoticele, somniferele şi tranchilizantele deşi îşi exercită efectul prin acţiune la diverse nivele, influenţează în primul rînd activitatea sistemului reticulat ascendent pe care o reduce la un nivel foarte scăzut de funcţionalitate.

Trecerea de la starea de veghe la starea de somn, cu toate treptele cunoscute, poate fi rezultatul fie a suprimării stimulilor de trezire fie a dezactivării formaţiei reticulate printr-un proces special. Există deci două posibilităţi de influenţare a activităţii formaţiei reticulate ascendente care primeşte aferenţe dinamogene sau inhibitorii şi din a căror interacţiune se realizează instalarea unei stări (veghe şi somn) şi care predomină alternativ.

Problema influenţei formaţiei reticulate asupra stării de veghe corticală este mult mai complexă. Veghe nu este numai rezultatul inevitabil al stimulării senzoriale, întrucît reacţia de trezire (arousal) se manifestă chiar după distrugerea releelor căilor senzoriale. Această reacţie dispare dacă se produce distrugerea (electrocoagulare) părţii înalte din formaţia reticulată, deşi la nivelul scoarţei se obţin potenţialele evocate prin stimulare normală de trezire. Tot în favoarea complexităţii mecanismelor respective vine şi următoarea constatare: că ne putem trezi din somn, spontan, la o oră voită, sau la soneria unui ceas în timp ce alte zgomote sînt ineficace.

Putem reţine deci, că deşi datele de fiziologie pe care le deţinem explică întrucîtva mecanismele stării de veghe, ele nu pot însă elucida problema conştientului a căror criterii nu sînt încă decît subiective.

Dacă ar fi să sistematizăm rezumativ rolul funcţional al formaţiei reticulate ar trebui să precizăm de la început ca unii neuroni din această structură sînt activaţi de mai multe tipuri de aferenţe calitativ diferite, iar alţi neuroni nu răspund decît la un tip specific de stimuli. Diversele focare de convergenţă reticulată au fiecare reţeaua lor polisinaptică fiind în acelaşitimp interconectate prin căi de asociaţie scurte sau lungi. Aceste din urmă conexiuni sînt distribuite longitudinal sau transversal, schiţînd uneori o oarecare sistematizare, spre exemplu acelea care pornesc şi se întorc în cerebel. Această structură neurogenă asigură dispozitivului reticular capacitatea de integrare a numeroaselor informaţii, de realizare de sinteze pentru a emite un răspuns global la cantitatea şi calitatea mesajelor primite.

Din punct de vedere funcţional, în funcţie de dispersia nucleilor reticulari se pot distinge două sisteme:

- sistemul reticular descendent care influenţează reflectivitatea medulară, controlînd motricitatea şi reglînd nivelul de activitate al funcţiilor vegetative;
- sistemul reticular ascendent acţionează asupra activităţii cortexului cerebral imprimînd gradul de vigilenţă în funcţie de variaţiile din mediu extern şi modificărilor compoziţiei chimice a mediului intern.

Formaţia reticulată funcţionează prin mecanism de conexiune inversă (feed-back). Spre exemplu, comanda corticală de contracţie musculară este realizată şi datorită intervenţiei sistemului reticulat facilitator descendent care creşte excitabilitatea motoneuronului medular şi invers activarea acestor motoneuroni reduce tonusul sistemului facilitator ascendent şi astfel se modifică activitatea corticală. In acelaşi timp, influenţe cortico-activatoare, datorate sistemului reticular ascendent, sînt echilibrate prin influenţe reticulo-inhibitoare ale cortexului.

Sistemul reticulat ascendent şi descendent sînt puse în joc simultan şi sinergic în combinaţii variate ale polarităţii lor dinamogene sau inhibitoare. Aceasta şi explică paralelismul fluctuaţiilor nictemerale ale stării de veghe şi activităţii motorii şi vegetative.

SOMNUL

Somnul este un act comportamental ciclic (reversibil) determinat de nevoia imperioasă de repaus şi concretizat prin suprimarea parţială a sensibilităţii şi funcţiilor conştiente de relaţie, cu păstrarea celor vegetative. Posibilitatea de revenire imediată din această stare este criteriul fundamental care diferenţiază somnul de altă stări de pierdere a reactivităţii critice (sincopa, coma, hipnoza, absenţa epileptică şi narcoza).

Subiecţii privaţi de somn acuză oboseală şi o stare de disconfort. După cîteva zile de insomnie, performanţele psihomotorii diminuă, apar semne de oboseală mintală, aşa încît somnul pare să aibă un rol reparator al sistemului nervos. Suprimînd deci funcţiile de relaţie cu mediul înconjurător şi lăsînd intacte pe cele vegetative, de întreţinere a proceselor vitale, somnul permite refacerea potenţialului energetic şi funcţional al organismului, în vederea reluării activităţii sale normale odată cu trecerea la starea de veghe. In acest sens se spune că "nu dormim pentru că sîntem obosiţi ci pentru a nu ajunge în stare de oboseală".

Ca manifestare periodică de repaus, somnul fiziologic este un fenomen ritmic legat de alternanţa zi-noapte şi ocupă aproximativ o treime din viaţa noastră.

Din capitolul anterior s-a reţinut faptul că structurile reticulate activatoare de la nivelul trunchiului cerebral au un rol deosebit în condiţionarea activităţii atît în sfera vegetativă cît şi în viaţa de relaţie. Deci, sistemul reticulat activator descendent are un rol deosebit şi în realizarea unor aspecte comportamentale din starea de veghe.

Scăderea activităţii sistemului reticulat ascendent (dezactivarea) diminuă tonusul cortical, reduce reflectivitatea şi motricitatea spontană, scade tonusul simpatic şi îl creşte pe cel parasimpatic. Aceste manifestări apărute ca urmare a scăderii activităţii formaţiei reticulate sînt regăsite în cursul somnului. Cum structurile spinale şi corticale au sensibilitate diferită la descărcările reticulare, anumite funcţii vor fi mai profund afectate în timp ce altele vor fi mai puţin influenţate prin diminuarea activităţii substanţei reticulate. Aşa se explică de fapt de ce

funcțiile de relație sînt foarte profund afectate în timp ce funcțiile vegetative sînt mult mai puțin modificate.

Etapele de desfășurare a stării de somn

Faza de adormire

In timp ce starea de veghe susținută și somn instalat se pot identifica cu ușurință, recunoașterea etapelor de trecere de la veghe la somn este mai dificilă de precizat. Dealtfel, aceste etape sînt uneori mai evidente dar alteori se desfășoară cu o rapiditate mai mare și aceasta în funcție de condițiile fiziologice în care se găsește subiectul dat (oboseală, altitudine, etc.). In general, aceste etape care se interpun între starea de veghe și somn sînt cunoscute sub numele de faza de adormire și care din punct de vedere subiectiv se caracterizează printr-o stare de toropeală, apatie, torpoare și în cele din urmă printr-o senzație de plutire. Activitatea voluntară diminuă, vorbitul se aude, dar nu se înțelege ceea ce se vorbește, percepțiile vizuale și auditive devin fără semnificație, mecanismele asociative persistă dar fără participare intelectuală.

In această perioadă apar imagini hipnagogice, cu caracter simbolic sau sînt în legătură cu stimulări exterioare. De asemenea pot să apară mioclonii fără semnificație patologică, respirație periodică, mișcări sacadate ale ochilor, căderea pleoapelor etc.

Durata somnului în decursul a 24 de ore este diferită în funcție de vîrstă. Astfel la nou născut, somnul ocupă 22 de ore, la 3 luni 18 ore, la 6 luni 16 ore și descrește apoi după o curbă liniară pentruca la vîrsta de 2o de ani să cuprindă 8 ore din zi și să se mențină la această valoare în tot cursul vieții. Desigur durata de somn variază de la o persoană la alta (de la 6 la 9 ore) și se desfășoară, după vîrsta de un an aproape exclusiv noaptea.

Trezirea spontană poate fi considerată ca o etapă inversă adormirii.

Starea de somn. Somnul se caracterizează printr-o serie de manifestări particulare somatice și vegetative, iar profunzimea sa este evaluată în funcție de amplitudinea acestor fenomene care îl însoțesc. Deobicei se urmărește gradul de excitabilitate a subiectului respectiv, evaluată după intensitatea stimulului senzorial (auditiv, tactil) necesar pentru a provoca trezirea. Un alt indicator al profunzimii somnului îl reprezintă și traseul electroencefalografic.

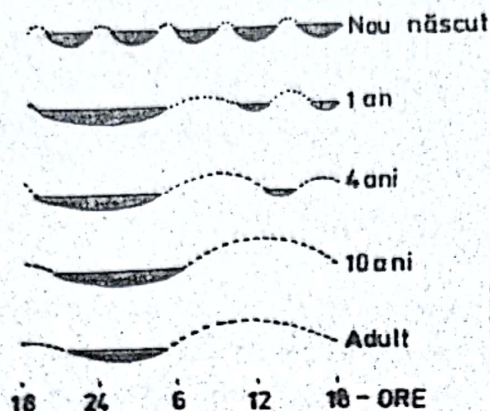


Figura nr. 123
Evoluția alternanței stării de veghe și somn la om în cursul dezvoltării ontogenetice (Kleitman, 1939)

Se observă din figura de mai sus că somnul atinge gradul cel mai ridicat de profunzime către sfîrșitul primei ore pentru ca apoi să descrească succesiv.

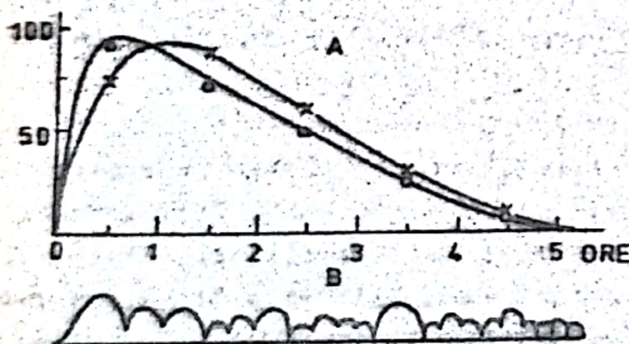


Figura nr. 124 Evoluția profunzimii somnului.
A. Reprezentarea grafică a paralelismului dintre evoluția traseului cu unde celta (cerculețe) și a pragului stimulului auditiv capabil să trezească (x) Blake și Gerard, 1937).
B. Variația pragului de excitabilitate auditiv în cursul somnului nocturn (Kleitman, 1939).

2 <u>Semne caracteristice somnului</u>

<u>Activitatea motorie</u>. Semnele cele mai caracteristice privind motilitatea organismului în timpul somnului sînt absența mișcărilor spontane și scăderea tonusului muscular. Inregistrările electromiografice pun în evidență o scădere importantă a tonusului de repaus, dar fără ca acesta să dispară complet. Fiecare subiect adoptă anumite poziții caracteristice în timpul somnului și aceasta demonstrează că tonusul muscular este prezent la anumite grupe musculare. Studii actografice pun de asemenea în evidență faptul

că în timpul somnului nu există decît o imobilitate relativă.

In ceeace privește activitatea reflexă, se observă că reflexele osteotendinoase sînt deprimate cînd subiectul este bine adormit, în timp ce în faza de adormire aceste reflexe sînt exagerate. Reflexele de apărare (flexiune) persistă lung timp la subiectul adormit.

Controlul cortical al anumitor mișcări automate este foarte scăzut sau chiar suprimat în cursul somnului. De asemenea, mai ales în perioada de somn profund , se observă o inversare a reflexului cutanat plantar (Babinski), o accentuare a reflexului de prehensiune,etc. Toate acestea fapte probează tocmat diminuarea activității corticale, care caracterizează starea de somn.

Manifestări vegetative . Modificările activității organelor interne în cursul somnului sînt mai puțin evidente, așa încît, aprecierea lor se realizează adesea cu dificultate. Această dificultate este cu atît mai pronunțată cu cît în majoritatea cazurilor ele se suprapun peste variațiile nictemerale ale funcțiilor vegetative. In general, în timpul somnului se produce o scădere a tonusului simpatic și o creștere a celui parasimpatic. Astfel, în activitatea aparatului cardiovascular se observă atît o scădere a frecvenței cardiace cît și a presiunii arteriale. In ceea ce privește circulația sîngelui în diversele regiuni ale organismului se constată o creștere a circulației superficiale însoțită de modificarea repartiției sîngelui în teritoriul visceral.

Secreția sucului gastric scade foarte mult în timpul somnului în timp ce la trezire se observă o creștere bruscă. Crește cantitatea de sudoare secretață și aceasta pentru realizarea mai ales a fenomenelor de termoliză.

Frecvența și amplitudinea mișcărilor respiratorii se modifică de asemenea în cursul somnului, avînd drept rezultat creșterea presiunii parțiale a CO_2 din aerul alveolăr.

Manifestări electroencefalografice în cursul somnului

Inițiate în urmă cu aproximativ 5o de ani, studiile electrofiziologice din cursul somnului au adus date prețioase pentru elucidarea și sistematizarea diferitelor faze ale somnului, iar în momentul de față reprezintă un instrument de lucru foarte prețios în studierea somnului patologic. Coroborarea datelor electroencefalografice cu acelea obținute prin înregistrarea concomitentă (metoda poligrafică) a activității unor alte organe reprezintă o metodă larg utilizată atît pentru precizarea tulburărilor de somn cît și în urmărirea efectelor terapeuticii intreprinse. Traseele electroencefalo-

grafice arată o evoluție continuă de fusuri și unde lente (delța) în cursul somnului, apărînd însă aspecte tranzitorii, particulare. S-a pus în evidență că aspectul electroencefalografic, caracteristic pentru cea mai mare parte a perioadei de somn, este întrerupt de perioade cu un traseu foarte asemănător cu cel înregistrat în stare de veghe. Datorită acestui fapt se descriu astăzi, din punct de vedere electroencefalografic și comportamental, două tipuri de somn:

- somnul lent;
- somnul rapid

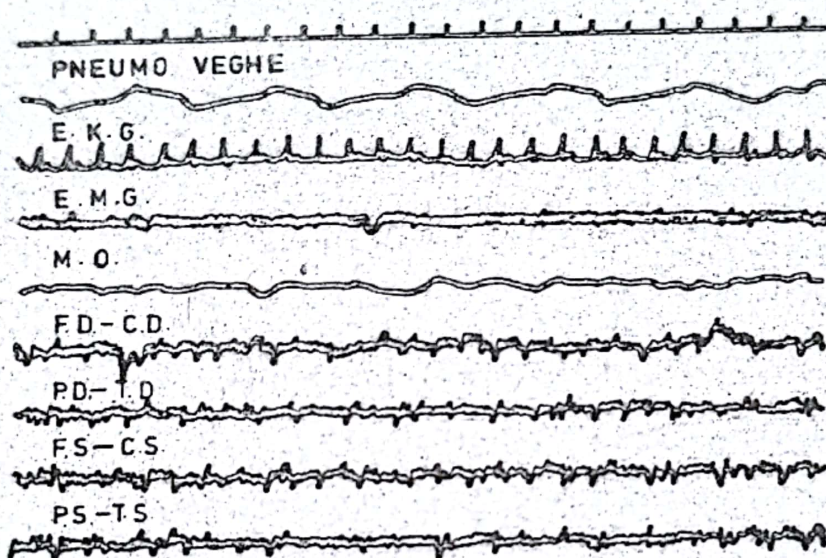


Figura nr.125 Traseu poligrafic de veghe.
Pneumo = pneumograma
EKG = electrocardiogramă
EMG = electromiogramă
MO = mișcarea globilor oculari
Derivații electroencefalografice (FD - CD; PD-TD; FS-CS; PS-TS).

Somnul lent este numit și "clasic" pentru că el a rămas pentru o lungă perioadă de timp singurul descris. Acesta se caracterizează prin manifestări electroencefalografice descrise în stadiile lui Loomis- fusuri și unde lente. Stradiu respectiv coincide cu mișcări lente și pendulare ale ochilor, menținerea tonusului muscular- în mod particular la mușchii cefei. Fusurile și undele lente se înregistrează în special în regiunile frontale și asociative.

Somnul rapid mai este numit și somn paradoxal (Jouvet) întrucît așa după cum am arătat el se însoțește de un traseu electroencefalografic asemănător cu cel înregistrat în starea de veghe. In această perioadă, tonusul muscular este complet dispărut, apar miș-

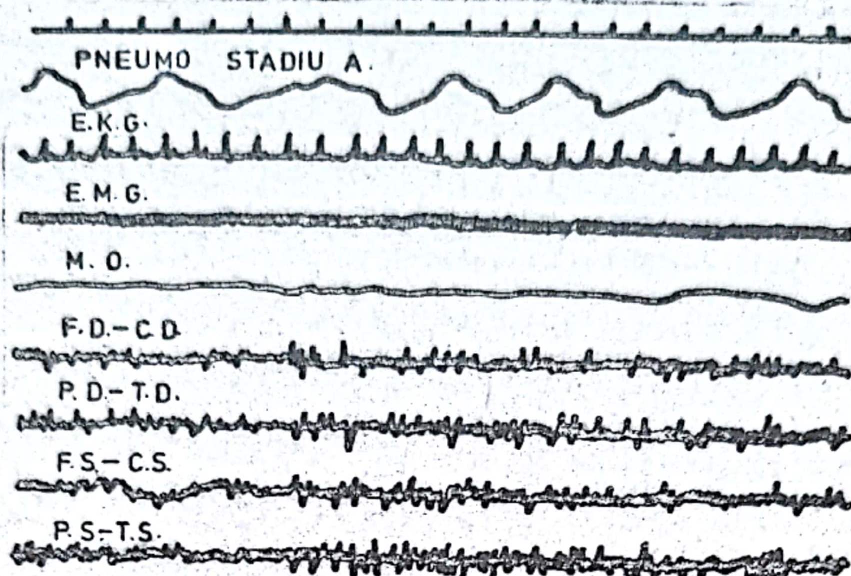


Figura nr. 126 Inregistrare poligrafică de somn. Stadiul A

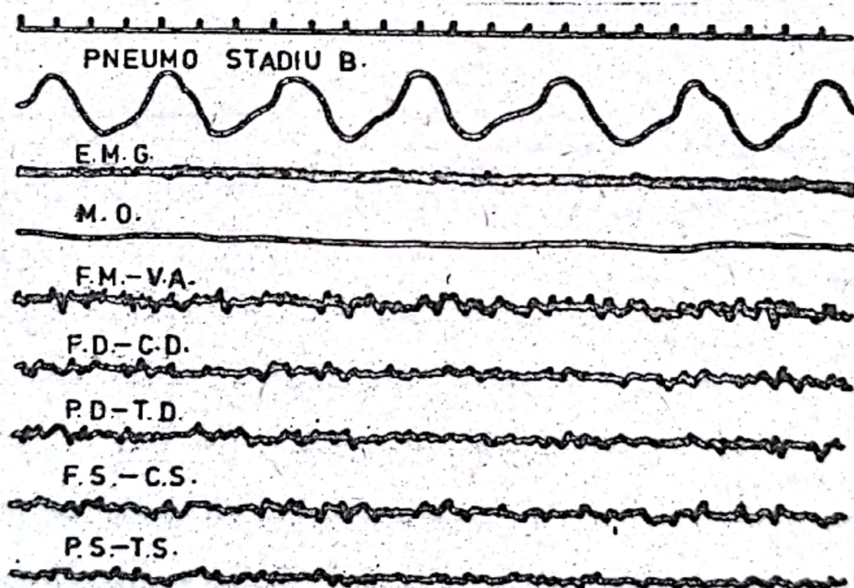


Figura nr.127 Inregistrare poligrafică de somn. Stadiul B

cări frecvente şi rapide ale globilor oculari, şi modificările cardio-respiratorii cele mai marcate.

Somnul paradoxal reprezintă aproximativ 18-22 % din durata totală a somnului din cursul nopţii, apare după o perioadă mai mult sau mai puţin lungă de somn lent, mai ales către dimineaţă. Aceste perioade durează 5-3o minute, se repetă de mai multe ori în cursul somnului la perioade de aproximativ 9o-12o minute.

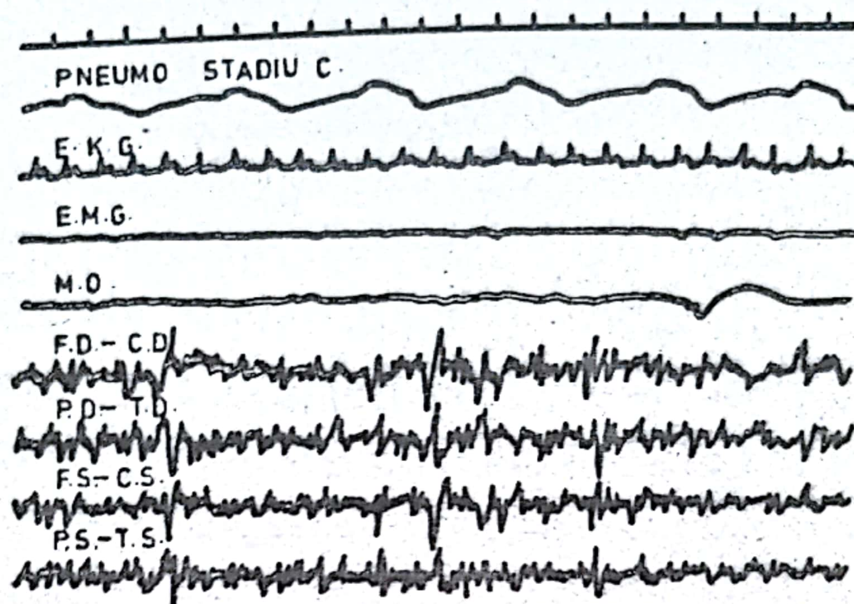


Figura nr.128 Inregistrare poligrafică de somn. Stadiul C

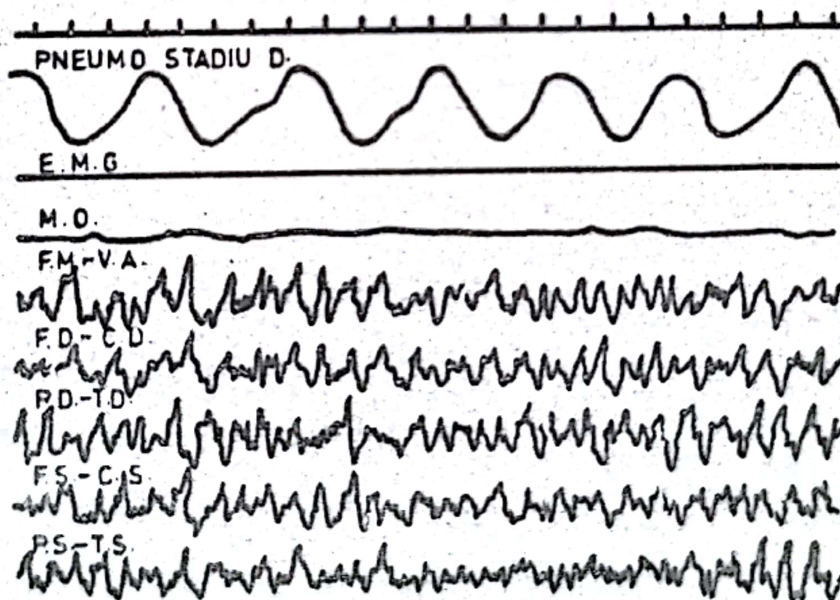


Figura nr. 129 Inregistrare poligrafică de somn. Stadiul D

In timp ce instalarea somnului lent se face lent aşa după cum am văzut că se trece prin stadii diferite, somnul paradoxal survine brusc în 1-2 secunde.

Somnul paradoxal este profund, pragul de trezire comportamentală este mult mai ridicat față de somnul lent. In această peri-

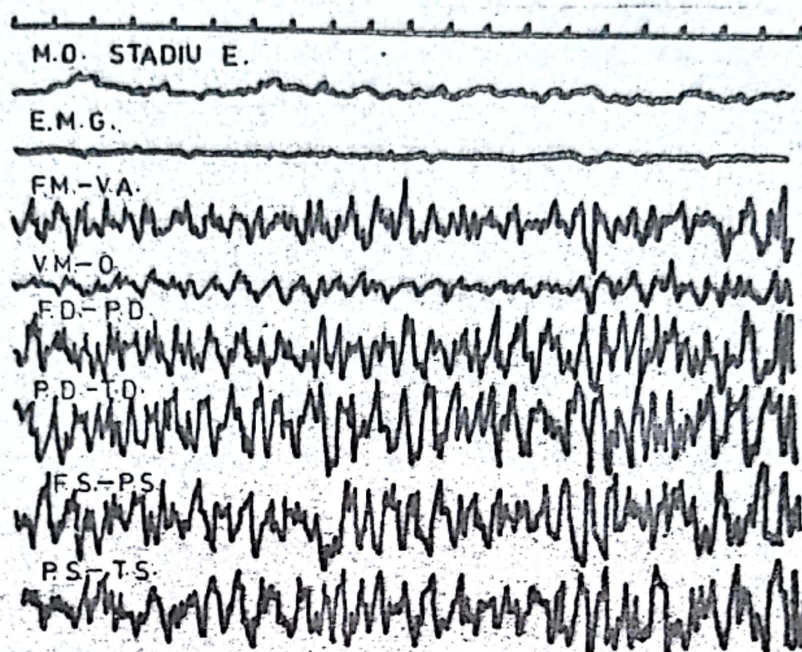


Figura nr.130 Inregistrare poligrafică de somn.
Stadiul E.

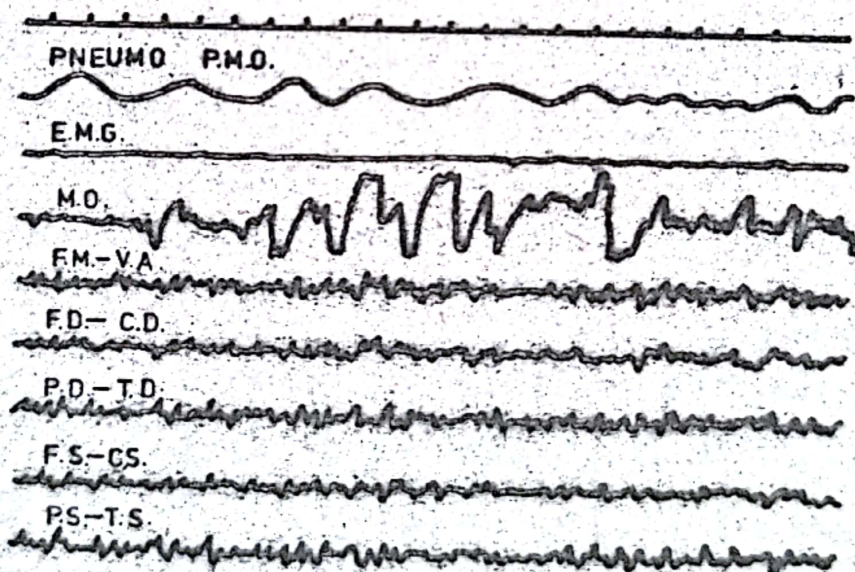


Figura nr.131 Inregistrarea poligrafică de somn.
Fază de mişcări oculare.

cadă se produc visele întrucît dacă se trezeşte un subiect în timpul somnului paradoxal, el este capabil aproape de fiecare dată să descrie visul.

Deci somnul lent şi somnul rapid sînt două etape diferite care

au substrat morfologic morfologic şi mecanism de apariţie diferit.

Clasic, somnul lent prezintă patru stradii cu aspect particular din punct de vedere electroencefalografic şi comportamental.

Prima fază este de adormire; se caracterizează prin alternanţa de ritm alfa cu ritm rapid şi de voltaj scăzut, este faza de somn lejer.

Faza a doua de somn confirmat se traduce electroencefalografic prin apariţia de fusuri pe un fond încă de activitate rapidă. In această fază vigilenţa este foarte cobotîtă, iar stimulii auditivi chiar dacă nu sînt capabili din punct de vedere al intensităţii să producă trezirea se înscriu pe EEG prin două sau trei unde lente şi de amplitudine mare (complexul K).

Stadiul trei este de somn profund, caracterizat prin apariţia de unde delta lente în timp ce fusurile îşi fac prezenţa din ce în ce mai rar. In această perioadă doar anumiţi stimuli sînt capabili să trezească organimul din somn; cum ar fi strigarea pronumelui sau strigătul copilului pentru mamă.

Faza a patra cunoscută şi sub numele de fază de somn profund, cu prag ridicat de trezire,se însoţeşte de un traseu mai ales cu unde lente.

Unii autori consideră somnul paradoxal ca al cincilea stadiu al somnului nocturn. Insă în cursul somnului, această fază de somn paradoxal nu este precedată de fiecare dată de toate etapele descrise anterior. Astfel, după ce trece prin toate fazele, somnul lent este întrerupt de 5-6 ori de perioade de somn paradoxal. Aceste perioade de somn lent şi paradoxal formează un ciclu de somn.

<u>Efectele fiziologice ale somnului</u>

Somnul are două efecte principale: primul se răsfrînge asupra neuronilor înşişi, iar al doilea tip de efecte se repercută asupra altor structuri din organism. Desigur efectele asupra neuronilor sînt de departe cele mai importante pentru orice persoană. Starea de veghe prelungită se însoţeşte de o perturbare progresivă a proceselor de atenţie şi a manifestărilor comportamentale a subiectului respectiv. Din viaţa de toate zilele se observă că răspunsul organismului faţă de stimuli din mediu, devine din ce în ce mai greoi (perioadă de latenţă mai mare, amplitudine redusă) către sfîrşitul zilei (perioadei de veghe). In acelaşi timp se instalează o stare de iritabilitate sau chiar manifestări de tip psihotic dacă perioada de veghe se prelungeşte mai mult timp. Din aceste exemple putem

trage concluzia că somnul restabilește "echilibrul" între diferitele părți ale sistemului nervos central. Este probabil ceva foarte asemănător cu ceea ce se întîmplă și în computerele electronice, revenirea gradată la "base line" (momentul zero) după o lungă perioadă de lucru. In absența oricăror probe funcționale sigure, pe baza doar a modificărilor psihologice cunoscute se poate trage același concluzie, că somnul readuce funcțiile sistemului nervos la capacitățile plenare.

Asupra funcțiilor somatice, somnul nu are decît efecte moderate, ele fiind rezultatul modificărilor în activitatea sistemului nervos și se manifestă așa după cum am arătat prin scăderea excitabilității. De asemenea, după cum s-a văzut în timpul stării de veghe activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic este exaltată, în același timp impulsurile nervoase cu destinație musculatura somatică sînt crescute în vederea realizării unui tonus crescut al musculaturii scheletice. Spre deosebire de starea de veghe în timpul somnului activitatea simpatică este scăzută, dar tonusul parasimpatic este ocazional crescut. Astfel, în cursul somnului presiunea arterială scade, frecvența pulsului este mai joasă, vasele cutanate se dilată, uneori activitatea tractului gastrointestinal crește, iar mușchii intră într-o stare de relaxare completă. In același timp metabolismul bazal scade cu aproximativ 10-20%

Mecanisme de producere a somnului

Datele clasice descriu sistemul reticulat ca reprezentînd numitorul comun atît al proceselor din cursul somnului cît și din starea de veghe. Astfel, creșterea excitabilității sistemului reticulat activator este însoțit de comportament caracteristic stării de veghe și dezincronizare electroencefalografică în timp ce scăderea excitabilității determină apariția somnului sau comă cu sincronizare EEG.

Cercetări mai recente au pus în evidență că în sistemul reticulat există anumite zone care prin stimulare produc desincronizare electroencefalografică dar care nu se suprapun zonelor care induc comportamentul de veghe. In consecință se consideră sistemul reticulat ca fiind, format din mai multe regiuni care au rol în reglarea diferitelor stării comportamentale din timpul somnului și stării de veghe. Totuși, pentru realizarea stării normale de veghe la animalul intact, sistemul reticular trebuie privit, ca o unitate, funcțională.

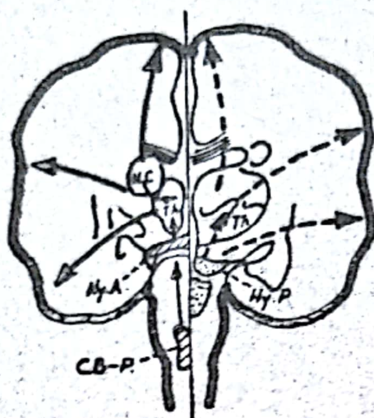


Figura nr. 132 Schema mecanismelor reticulo-corticale ale veghei şi ale somnului lent. Linii discontinue=sistemul de veghe formaţia reticulată - hipotalamus posterior - talamus median) - Linii continue = sistemele hipnogene de sincronizare: centrii bulbopontini, hipotalamusul anterior talamusul median şi nucleul caudat (după Passaouant şi colab., 1967).

Am văzut că starea de veghe este rezultatul proiecţiilor difuze corticale a influxurilor prin intermediul sistemului reticulat activator ascendent. Se pune atunci întrebarea : somnul este un fenomen pasiv, rezultat al lipsei de activitate a acestui sistem sau există un alt sistem a cărui activitate este antagonică primului? In acest din urmă caz, somnul se consideră a fi un fenomen activ, rezultat al activităţii neuronale din diversele regiuni ale sistemului nervos central.

Somnul privit ca un fenomen pasiv era interpretat, chiar după evidenţierea sistemului reticulat activator, ca un proces de deaferentare a cortexului cerebral. In aceste condiţii nu s-a putut explica însă ritmicitatea sa zilnică.

Tot mai mulţi cercetători cred astăzi că somnul este un fenomen activ întrucît excitarea unor anume regiuni din SNC (zone sau centru) produce alături de sincronizare electroencefalografică şi semne comportamentale de somn. Dintre aceste zone unele au rol în producerea somnului lent, iar altele pentru somnul profund.

Structuri nervoase responsabile de apariţia somnului

Numeroase date experimentale evidenţiază rolul unor structuri nervoase în inducerea comportamentului de somn şi a componentelor sale electroencefalografice. Acestea ar avea rol de modulare activă a tonusului reticular şi cortical, prin influenţe ascendente şi descendente.

Dintre structurile cu rol în apariţia somnului cu unde lente (structuri sincronizante) amintim: diencefalul, trunchiul cerebral, zona bazală a creierului anterior, etc.

Zona diencefalică responsabilă de inducerea somnului se află lateral de pars intermedia, cuprinzînd şi o parte din nucleul intralaminar. Această arie a fost numită zonă hipnogenă, atribuindu-se rol de inhibiţie a sistemului reticular activator ascendent. Dacă se stimulează acest centru al somnului (în anumite condiţii) apar o serie de manifestări caracteristice stării de somn însoţite de sincronizare EEG.

O altă zonă responsabilă de apariţia sincronizării electroencefalografice se află în formaţia reticulată a trunchiului cerebral la nivelul nucleului şi tractusului solitar şi nucleului reticular ventral. Acţiunea hipnogenă a acestor structuri pare să se exercite fie direct, inhibînd SRA fie indirect, contracarînd influenţele excitatorii ale acestui sistem la un nivel mai înalt sau în sfîrşit antrenînd structurile sincronizatoare diencefalocorticale.

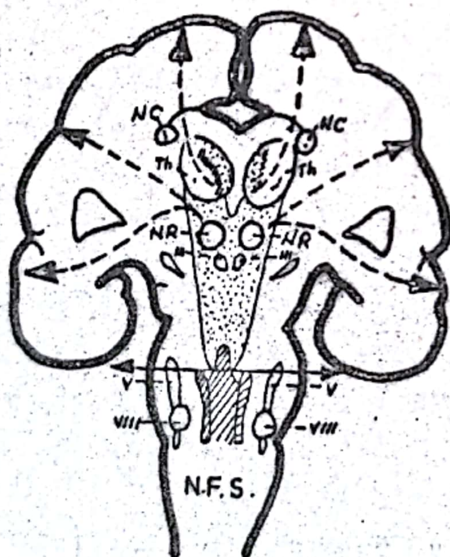


Figura nr. 133
- Diagrama structurilor implicate în fenomenele de sincronizare şi desincronizare.
- Sistemul reticulat activator ascendent şi sistemul reticulat talamic (săgeata întreruptă)
- sistemele de sincronizare bulbo-pontin şi talamic (haşurat).
N.C.- nucleul caudat; NR - nucleul roşu; Th - talamus; NFS - nucleul fasciculului solitar (după Passouant şi colab.,1967).

Zona bazală a creierului anterior este de asemenea capabilă să producă fenomen de sincronizare electroencefalografică. Date recente au pus în evidenţă că stimularea zonei bazale a creierului anterior produce inhibiţia neuronilor din sistemul reticulat activator ascendent. De fapt acest centru are o importanţă mai mare în inducerea fenomenelor caracteristice somnului decît ceilalţi centri răspunzători de procesul de sincronizare electroencefalografică.

Regiunea preoptică, parte componentă a zonei bazale a creieru-

lui anterior, ar primi aferenţe hipnogene de la cortexul temporal (piriform şi prepiriform) şi de la cortexul frontal (regiunea orbitară sau cingulară anterioară). De la nivelul acestei răspîntii porneşte o cale hipnogenă, care prin intermediul hipotalamusului lateral ajunge în formaţia reticulată mezencefalică. Astfel, zona bazală a creierului anterior ar realiza legătura cu centrul bulbar de sincronizare, amintit mai sus.

In afara acestor centri cu rol în declanşarea şi menţinerea stării de somn, au mai fost incriminate şi alte zone nevraxiale cum ar fi nucleul caudat, cortexul cerebral, etc.

Structuri nervoase responsabile de somnul paradoxal

După cum am văzut în timpul perioadei de somn paradoxal apar o serie de manifestări care reclamă intervenţia a numeroase căi nervoase.

Centrul care declanşează somnul paradoxal este localizat în formaţia reticulată pontină de unde şi numele de somn rombencefalic. Se vor prezenta în continuare structurile care sînt necesare pentru desincronizarea electroencefalografică, mişcărilor rapide ale globilor oculari, hipotonia musculară.

S-au descris doi nuclei cu importanţă particulară pentru desincronizarea EEG din cursul somnului paradoxal: nucleul reticularis pontis oralis şi nucleul reticularis pontis caudalis.

Lezarea acestor nuclei determină dispariţia fazelor de somn paradoxal fără să modifice cu nimic somnul lent. Fenomenul de activare corticală din această fază a somnului se pare că se realizează pe aceleaşi căi prin care se produce şi "arousal reaction". Mişcările rapide ale globilor oculari sin timpul somnului paradoxal sînt dependente de nucleii vestibulari care la rîndul lor sînt în legătură cu centrii de comandă din mezencefal.

Inducerea hipotoniei musculare este legată de activitatea de la nivelul nucleului "locus coeruleus". Hipotonia musculară se realizează prin inhibiţia reflexelor mono şi polisinaptice medulare.

Din datele prezentate anterior rezultă că în timp ce structurile responsabile pentru somnul rapid sînt bine delimitate la nivelul protuberanţei, formaţiunile nervoase capabile să producă somnul lent sînt mai puţin conturate, de asemenea, că somnul paradoxal reprezintă sigur expresia unui proces activ.

Mecanisme neurochimice implicate în somn şi starea de veghe

Preocupări în această direcţie există încă din antichitate, cînd pe baza uner observaţii s-au emis diverse ipoteze, dominate de nota mistică a vremii. Una dintre acestea considera instalarea

somnului ca o consecinţă a retragerii sîngelui din vase (Alcmeon).

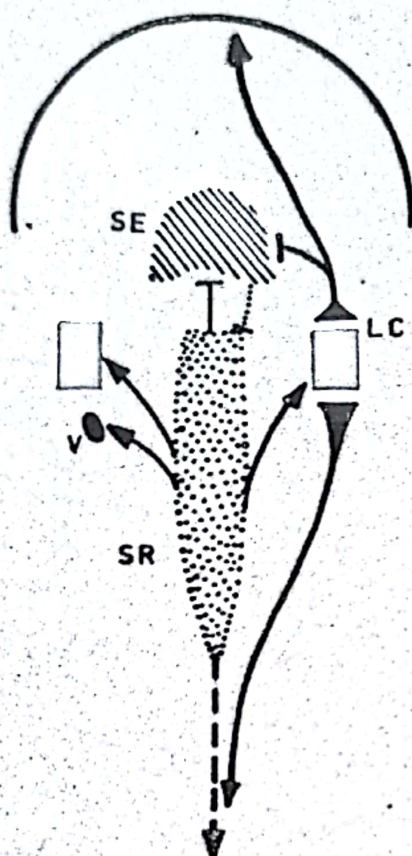


Figura nr. 134 Reprezentarea schematică a structurilor responsabile de producerea etapelor somnului.
- Zona punctată - sistemul rafeului (SR), responsabilă de declanşarea somnului lent;
- în negru - locus ceruleus (L.C.), responsabil de inhibiţia totală a tonusului muscular (săgeata continuă descendentă) din timpul fazei paradoxale.
- zona haşurată - sistemul de veghe mezencefalic. Săgeţile dintre SR şi LC explică declanşarea somnului paradoxal de către somnul lent (Jouvet, 1967).

Această ipoteză este preluată ulterior atribuindu-se arterelor de la nivelul gîtului, în virtutea acestui fapt, numele de artere carotide (acestea, fiind capabile să realizeze o irigare mai bogată sau mai precară a creierului, ar determina starea de veghe şi respectiv de somn).

La începutul secolului nostru s-a atribuit CO_2 rol hipnogen iar ulterior a fost incriminată o hipnotoxină necesară pentru a se induce somnul (Pieron, 1912). Abia în ultimii ani s-a izbutit să se izoleze din sîngele venos cerebral al iepurilor o substanţă de de natură proteică (Monnier şi colab. 1964), care injectată apoi intravenos sau în ventriculii cerebrali la alte animale a determinat instalarea somnului pentru o perioadă de timp. Această substanţă a cărei structură chimică nu a putut fi încă precizată, a fost numită sugestiv- factorul hipnogen delta.

Concomitent cu aceste studii care au pus în evidenţă acest factor hipnogen în sîngele efluent cerebral, cercetările intreprinse de grupul condus de Papenheimer studiază prezenţa unor eventuali factori hipnogeni în lichidul cefalorahidian. Aceşti cercetători

au identificat în lichidul cefalorahidian al caprelor private de somn o proteină cu greutate moleculară mică (factorul S). Această substanță administrată la șobolani au crescut semnificativ durata somnului, dublată de scăderea activității motorii pentru o durată de aproximativ 6 ore. Substanța respectivă este diferită de toate celelalte substanțe mediatoare din creer care-și dispută în prezent candidatura ca factori umorali ai somnului. Dintre acestea fac parte în primul rînd acetilcolina avînd acțiuni neurosedative și hipnogene. Este știut faptul că formațiunile encefalice sînt foarte bogate în acetilcolină, de asemenea că pentru eliberarea acestui mediator, Ca^{++} este absolut necesar. Rolul Ca^{++} în mediația colinergică din timpul somnului a fost demonstrat indirect de Marinescu, Sager, și Kreindler care au semnalat efectele hipnogene produse de administrarea intraventriculară de Cl_2Ca. Principalii factori folosiți pentru codificarea chimică și echilibrul funcțional de către creerul uman sînt acetilcolina și noradrenalina. Prezența în cantități mari atît a enzimelor formatoare cît și inactivante pentru cele două substanțe mediatoare, dublată de acțiunile lor antagonice la nivelul diverselor teritorii cortico-subcorticale constituie argumente în favoarea unui asemenea punct de vedere.

Interesant este faptul că noradrenalina, ca și adrenalina de altfel acționează nu numai în sens activant la nivelul formației reticulate mezencefalo-diencefalice ci și în sens invers, inhibitor în teritoriul reticular pontin. S-au acumulat numeroase date care precizează că DOPA, noradrenalina și adrenalina sînt implicate în desfășurarea somnului paradoxal.

In prezent, datorită cercetărilor lui Jouvet și colaboratorii săi se admite că spre deosebire de faza paradoxală (profundă) a somnului care pare a fi predominant catecolaminică, somnul superficial (lent) s-ar datora serotoninei (hormonul somnului). Intre catecolamine și serotonină se pare că există un sinergism metabolic și funcțional. De reținut că monoaminoxidaza (MAO) este principala enzimă degradativă a ambelor amine biogene și că efectele lor hipnogene se însumează pentru a permite trecerea de la somnul superficial la faza sa profundă.

Somnul ca fenomen activ se datorește, după Jouvet, acțiunii inhibitorii succesive a serotoninei și catecolaminelor din trunchiul cerebral, mai exact din nucleii pontoreticular oral și caudal al formației reticulate pontine.

Abolirea activității conștiente corticale în somnul fiziologic s-ar datora după această concepție inhibării formației reticulate activatoare ascendentă de către acești nuclei cu participarea serotoninei și catecolaminelor, ca factori determinanți a intrării în stare de hiperactivitate a sistemului hipnogen ponto-reticular. Fenomenul de suprimare temporară a funcțiilor conștiente de relație din cursul somnului nu înseamnă așadar lipsa de activitate cerebrală sau simplă deaferentare produsă prin blocarea pasivă a sistemului reticulat activator ascendent de către hipnotoxinele fatigante cum se credea altădată. Putem considera deci somnul că este un proces neurochimic activ la care participă aminele biogene inhibitorii de la nivelul trunchiului cerebral cu răsunetul corespunzător atît ascendent cît și în sens descendent.

Dintre celelalte substanțe biologic active prezente în țesutul cerebral, acidul gama amino-butiric (GABA) rezultat din decarboxilarea acidului glutamic, deși concentrația sa crește în timpul somnului grăbind apariția de unde lente caracteristice primei faze a acestuia, ar acționa prin derivatul său hidroxilat și gamabutiolactiona prevăzută cu acțiuni inhibitorii mai puternice.

De un interes teoretic și practic crescînd se bucură în ultimul timp nucleotidele ciclice, ca mesager biochimic posibil al efectelor neurohormonale exercitate de catecolamine, serotonină și hormoni în general. In timp ce acțiunile centrale ale catecolaminelor par mediate la nivel neuronal de AMP ciclic , ale acetilcolinei se realizează cu participarea GMP-ciclic. S-a observat mai întîi că privarea de somn paradoxal se însoțește de creșterea conținutului în adenozină a creerului, iar administrarea adenozinei în ventriculii cerebrali este urmată de apariția somnului cu particularitățile comportamentale și electrice caracteristice (Haulică și colab. 1977).

Privațiunea de somn este utilizată astăzi ca metodă de studiu în scopul descifrării bazelor metabolice și umorale ale somnului. La voluntari s-a putut prelungi privațiunea de somn pînă la 264 ore. Dezechilibrele metabolice și alterările histochimice care survin se aseamănă foarte mult cu cele descrise în bolile mintale.

Din această foarte succintă trecere în revistă a factorilor neuronali implicați în apariția stării de somn, rezultă că deși nu s-a făcut încă pasul hotărîtor în domeniul cunoașterii mecanismelor biochimice intime de producere a somnului, există suficiente date experimentale care pot fi utilizate ca bază de plecare pentru

cercetări viitoare.

Visele

Pînă nu de mult visele erau considerate ca parte integrantă a somnului. S-a observat însă că din punct de vedere electroencefalografic, visul reprezintă o adevărată stare de veghe corticală, poate cea mai intensă, care contrastează cu intensitatea suprimării stării de veghe.

Din punct de vedere psihologic, visele reprezintă o trezire exclusivă în lumea interioară (o evocare a unor trăiri proprii) spre deosebire de starea de veghe care deschide subiectului porțile către lumea exterioară.

După cercetările intreprinse de Jouvet (1962) s-a întrevăzut o strînsă legătură între faza paradoxală a somnului și activitatea onirică. S-au descris ulterior numeroase corelații electroencefalografice și comportamentale (mișcările rapide ale globilor oculari) între somnul paradoxal și vise. Nu se poate pune însă semnul egal între somnul profund și vise întrucît nu se visează de fiecare dată cînd apare faza de somn profund. De asemenea, fătul și noul născut visează deși nu au încă amintiri. In acest context se crede că structurile nervoase, responsabile cu activitatea onirică sînt organizate precoce dar funcționează "în gol" atît timp cît copilul nu are bagaj de amintiri. Astfel, somnul paradoxal îmbracă aspectul de arhisomn, în timp ce somnul lent de neosomn cu rol în mod deosebit de a pune în repaus complet activitățile intelectuale.

Se pot considera deci visele ca o formă de activitate mintală din cursul somnului. In acest fel amintirile imnagazinate în stare inconștientă în creer și care fac să reapară solicitările umorale sau excitațiile intero, extero, proprioceptive sau nociceptive încă eficace în ciuda repausului senzorial.

In stare de veghe, nenumărate mesage nervoase, ori care ar fi natura lor, se suprapun capitalului senzitivo-senzorial rezidual, se organizează în sistemele specifice și se asociază într-o ordine logică. In cursul somnului, modificările produse dezorganizează aceste funcții cerebrale și le fac tributare hazardului imprimînd viselor caracter de instabilitate, bizarerie și incoerență.

Starea de vis este acompaniată de un oarecare grad de cunoștință, susceptibil să lase urme mai mult sau mai puțin importante și durabile în memorie.

In aceste circumstanțe, s-a ivit întrebarea dacă faza paradoxală trebuie să fie inclusă ca parte integrantă a somnului. Răspunsul poate fi dublu, întrucît anumite aspecte comportamentale și absența totală a vigilenței îi conferă atribute de stare de somn în timp ce aspectul electroencefalografic este foarte apropiat de cel de vigilență activă.

Starea de vigilență

După trezirea spontană sau provocată apare starea de vigilență. Vigilența, după Head, reprezintă un nivel foarte ridicat de eficacitate fiziologică a organismului și care îi dau posibilitate acestuia să fie informat cu tot ce se întîmplă în mediul extern și intern în vederea adaptării la circumstanțele în care se găsește.

In vorbirea curentă, a fi în stare vigilă înseamnă a urmări foarte de aproape evenimentele care îl privesc (atenție) în vederea unui eventual răspuns (reacția de alertă) sau care îi acordă posibilitatea de a pregăti cu grijă ceeace are de făcut. In acest context, starea de veghe prezintă grade diferite de vigilență care se întind de la repausul vigil (destindere, relaxare) pînă la cea mai înaltă concentrare mintală.

Mecanismul stării vigile se confundă cu al stării de veghe.

Ceeace trebuie de menționat este faptul că formația reticulată prin mecanisme de feed-back gradează vigilența în funcție de stimulii din mediul extern, de activitatea somatică și vegetativă, de modificările compoziției chimice a mediului intern, etc. Putem grupa astfel factorii care intervin în realizarea stării vigile în două grupe: senzitivo-senzoriali ca urmare a recepționării diverșilor stimuli și hormonali-umorali dintre care intervenția adrenalinei este capitală.

Așa după cum am văzut, formația reticulată nu intervine în exclusivitate la realizarea stării de veghe, ea se comportă ca un colector al nenumăratelor mesagii ascendente în vederea activării cortexului cerebral, dar în acelaș timp ea primește influențe corticale care își exercită rol de supremație. Teleencefalul nu răspunde pasiv la incitațiile activatoare ale formației reticulate, el participă prin activitatea sa la producerea stării de veghe.

Si alte structuri participă la apariția stării de veghe și la întreținerea ei. Dintre acestea un rol important îl are hipotalamusul posterior.

Periodicitatea nictemerală a stării de veghe și somn.

Așa după cum știm starea de veghe și somn se realizează la ho-

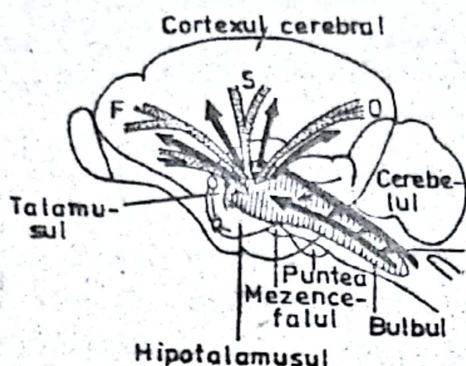


Figura nr. 135
Schema sistemului responsabil de starea de veghe la pisică.
- zona haşurată (FR) bulbo-ponto-mezencefalică) - primeşte mesaje prin colaterale ale căilor ascendente ale sensibilităţii şi trimite influxuri activatoare la nivelul întregului cortex cerebral (săgeţi negre).
- Săgeţile punctate indică posibilităţile de influenţare a activităţii FR bulbo-mezencefalice prin influxuri venite din ariile frontale (F), somestezice (S) şi occipitale (o) ale scoarţei cerebrale.

mesterme datorită ritmului solar aşa încît majoritatea celor care sînt în stare de veghe în cursul zilei, dorm noaptea. Acest ritm este mai puţin evident în aşa zisele animale nocturne. La om, viaţa în colectiv, obişnuinţe sociale şi individuale, împrejurări zilnice fac să varieze orarul somnului.

De fapt alternanţa stării de veghe şi somn se înscrie într-un aspect mult mai general al aşa numitelor ritmuri nictemerale sau circadiene. La mamifere, în afara de alternanţa stare de veghe-somn, a variaţiilor periodice a activităţii motorii şi intelectuale, consecintp a acesteea, se cunosc în jur de patruzeci de alte ritmuri. Dintre acestea menţionăm pe cel al temperaturii centrale, frecvenţei cardiace şi respiratorii, consumul de oxigen, metabolismul de bază, nivelul glicemiei, eliminările urinare, sudoraţiei, secreţiei cortico-suprarenale, viteza de multiplicare a celulelor în diverse ţesuturi, etc.

Schematic putem distinge două tipuri de ritmuri zilnice:

- ritmuri exogene, întreţinute de variaţiile nictemerale ale factorilor din mediul extern;
- ritmuri endogene, întreţinute de organismul însăşi. Totul se petrece ca şi cum un "orologiu intern" reglează periodicitatea circadiană a funcţiilor. "Orologiul intern" se derulează în raport cu timpul astronomic.

Totuşi factorii din mediul extern au o importanţă deosebită pentru aceste ritmuri endogene. Astfel, la oamenii care au rămas o perioadă mai lungă de timp în subteran s-a produs un defazaj progresiv a mai multor ritmuri raportate la perioada de 24 de ore a timpului local. Factorii din mediul extern se comportă ca sincronizatori, ei nu creează ritmuri biologice dar le subordonează ritmului nictemeral (solar). Viaţa socială este pentru om cel mai puternic sincronizator, integrînd fazele de activitate şi cele de repaus în perioada de 24 de ore, repartizîndu-le pe baza alternanţei zi-noapte cu ajutorul ceasului. Cel mai elocvent exemplu este dat de activitatea oamenilor în regiunile acvative unde lumina solară este aproape continuă.

Deci, expresia de "orologiu intern" nu poate avea sens fiziologic întrucît nici un mecanism nervos sau umoral nu poate crea singur ritmuri circadiene. Acestea sînt autoîntreţinute în fiecare celulă, ţesut sau organ dar ele contractează diferite legături între ele.

Alternanţa între starea de veghe şi somn este cel mai evident ritm în ceeace priveşte periodicitatea zi-noapte.

Starea de veghe şi conştienţă

Conştienţa este sentimentul pe care îş are orice subiect despre mediul extern, organismul său, de "Eul" său. Cunoaşterea lumii externe este rezultatul activităţii reflectorie a organelor senzoriale care sînt capabile să recepţioneze excitanţii din mediu şi să-i transforme în senzaţii (cortexul cerebral). In funcţie de semnificaţia lor, motivaţie şi gradul de repetiţie, acestea vor fi integrate prin atenţie, interes şi judecată înainte de a fi memorizate. Recunoaşterea corpului şi a componentelor sale este rezultatul unor senzaţii subconştiente sau extraconştiente interne (cinestezice) şi externe care conferă fiecărui individ imaginea propriului organism şi de asemenea îi furnizează informaţii asupra comportamentului faţă de sine însuşi şi faţă de mediul în care trăieşte. Prin conştienţa "Eu-lui" se înţelege capacitatea de gîndire, cu raţionamentul şi logica proprie, cu deducţiile creatoare ale vieţii interioare şi de conducere a actelor voluntare. Toate aceste procese au cea mai înaltă manifestare sub forma limbajului vorbit sau scris, specific numai omului. Aceste stări majore ale conştienţei sînt produsul activităţii nervoase cele mai superioare care fac posibilă gîndirea, ideaţia şi inteligenţa pe baza informaţiilor stocate a integrării şi a prelucrării lor.

Rezultă că între starea de veghe şi conştienţă există legături foarte strînse întrucît una din manifestările de bază ale somnului este tocmai ruperea temporară a organismului de lumea exterioară.

Starea de veghe este un fenomen fiziologic cu substrat morfologic, localizat la nivelul creierului în timp ce conştiinţa este un fenomen psihologic fără substrat morfologic dar care este rezultatul celor mai înalte procese de integrare nervoasă.

CEREBELUL

Structură generală şi împărţire

Cerebelul, la mamifere, este format dintr-o parte mediană - vermisul - şi două mase laterale - emisferele cerebeloase ; primul era considerat că reprezintă paleocerebelul şi ultimile - neocerebelul ; funcţional, se atribuia vermisului rol în statică şi emisferelor - în controlul mişcărilor voluntare. Această împărţire longitudinală a cerebelului prezintă valoare descriptivă deosebită, dar nu corespunde dezvoltării filogenetice şi diferenţierii funcţionale atribuite, ceea ce a determinat înlocuirea sa prin altele mai corespunzătoare.

Studiile de anatomie comparată şi cercetările privind dezvoltarea onto-şi filogenetică a structurilor cerebelului şi a conexiunilor acestora cu alţi centri nervoşi au dus la împărţirea cerebelului propriu-zis în două părţi fundamentale - lobul flocculo-nodular şi corpul cerebelului, precum şi la împărţirea ultimului în doi lobi - lobul anterior şi lobul posterior (fig. 136).

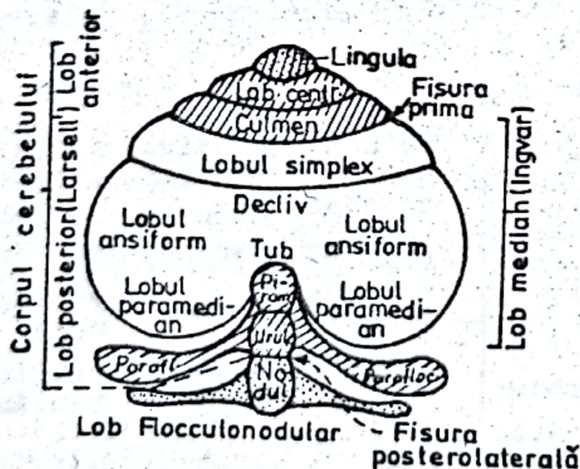


Fig. 136

Schema împărţirii anatomice a cerebelului la primate (Larsell) conexiuni aferente

- vestibulare } paleocerebel
- bulbospinale }
- cortico-pontine - neocerebel

Separarea cerebelului propriu-zis în lob flocculo-nodular şi corpul cerebelului se produce, în cadrul dezvoltării embrionare, prin apariţia fisurii postero-laterale ; aceasta este prezentă la

toate vertebratele şi apare prima în dezvoltarea ontogenetică.

Separarea corpului cerebelului în cei 2 lobi - anterior şi posterior - se produce într-un stadiu mai avansat de dezvoltare embrionară, şi are loc prin apariţia fisurii primare.

La speciile mai evoluate apariţia fisurii prepiramidale produce împărţirea lobului posterior într-o parte anterioară şi o parte posterioară ; prima este formată din lobulii ansiformi şi paramedieni şi ultima din paraflocculus, piramidă şi uvulă. De asemenea, prin fisuri transversale mai puţin adînci, lobii sînt împărţiţi în lobuli , segmente şi folii.

Lobulul posterior prezintă dezvoltarea cea mai mare la mamifere, dezvoltare ce are loc în paralel cu dezvoltarea cortexului cerebral. La primate şi mai ales la om, prin importanta sa dezvoltare, acoperă aproape complet celelalte părţi ale cerebelului.

Lobulul floculo-nodular, lobul anterior şi lobulii paraflocculus, piramis şi uvula - din lobul posterior - reprezintă paleocerebelul, iar restul lobului posterior - neocerebelul. La vertebratele inferioare paleocerebelul - singurul existent - stabileşte legături cu nucleii vestibulari şi măduva spinării, iar neocerebelul - apărut la vertebratele superioare - cu centri nervoşi mai superiori şi în special cu cortexul cerebel.

Funcţional - fără respectarea corespondenţei exacte a delimitărilor anatomice - cerebelul se împarte în arhicerebel, paleocerebel şi neocerebel (fig. 137).

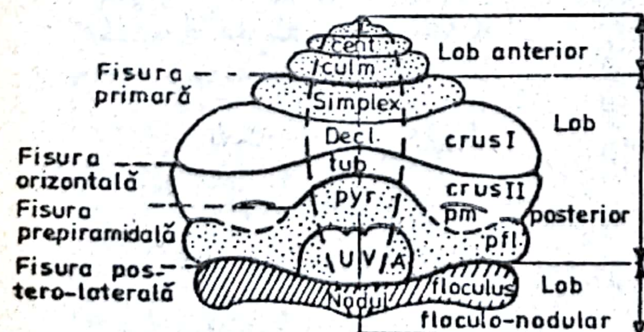


Fig. 137
Schema împărţirii funcţionale a cerebelului, conexiuni aferente.
arhicerebel-vestibulare
paleocerebel-bulbospinale
neocerebel - corticopontine

a. Arhicerebelul apare primul în dezvoltarea filogenetică şi embrionară la mamifere; corespunde lobului floculo-nodular, din împărţirea anatomică, şi este format din lobulii: floculus-ce aparţine emisferelor dreaptă şi stîngă şi nodulus - segmentul cel mai caudal al vermisului; prezintă conexiuni, în principal, cu nucleii vestibulari.

b. Paleocerebelul se dezvoltă, onto şi filogenetic, ulterior arhicerebelului şi este format, după împărţirea anatomică, din lobul anterior - lingula, central, culmen - şi din părţi componente ale lobului posterior : lobulul simplex - situat posterior faţă de fisura primară - şi lobulii paraflocculus, piramis şi uvula, situaţi între fisurile postero-laterală şi prepiramidală. Considerarea paleocerebelului ca sinonim cu lobul anterior anatomic nu corespunde realităţii şi pretează la confuzii. Aferenţele paleocerebelului sînt predominent proprioceptive - de origine bulbo-spinală.

c. Neocerebelul se dezvoltă, onto- şi filogenetic, ultimul şi prezintă dezvoltare maximă la primate şi om. Este reprezentat prin cea mai mare parte a lobului posterior şi format : corespunzător emisferelor din lobul asiform - împărţit în crus I şi crus II - şi corespunzător vermisului din decliv şi tuber. Prezintă conexiuni, în principal, cu cortexul cerebral - prin intermediul nucleilor protuberanţiali.

Această schemă de organizare şi altele asemănătoare, care corespunde pînă la un moment dat evoluţiei filogenetice de la mamifere, nu poate fi suprapusă organizării morfo-funcţionale de la om, deoarece dezvoltarea mare pe care o ia neocerebelul la ultimul, paralelă cu dezvoltarea cortexului cerebral, determină pe lîngă importantele modificări morfologice şi restructurarea conexiunilor mai vechi. Relaţiile funcţionale ale cortexului cerebral cu neocerebelul au caracter predominant, dar se manifestă şi asupra arhicerebelului.

Structură morfologică

Morfologic cerebelul este format din cortex, substanţă albă şi nucleii centrali.

1. Cortexul cerebelului prezintă structură citoarhitectonică uniformă şi este format din trei straturi de celule: molecular,

a celulelor Purkinje şi granular.

a. <u>Stratul molecular extern</u> este format din fibre nervoase amielinice, dendrite a celulelor Purkinje - dispuse perpendicular pe suprafaţa foliei - şi din celule stelate. Celule stelate - de asociaţie - fac legătura între celulele Purkinje şi dendritele acestora şi se găsesc dispuse în două straturi - superficial şi profund. Celulele stratului superficial - stelate mici - stabilesc sinapse la distanţe mici şi cele ale stratului profund - celulele în coşuleţ - la distanţe mari.

b. <u>Stratul celulelor Purkinje sau glomerular</u>. Celulele Purkinje sînt caracteristice cerebelului, se găsesc dispuse într-un singur rînd şi au formă de pară - cu baza orientată către stratul granular.

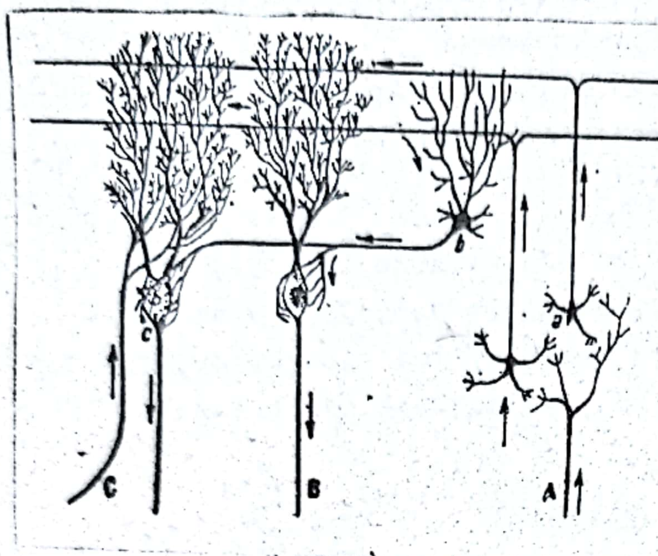
Dendritele celulelor Purkinje pătrund în stratul molecular extern şi axenii, după străbaterea stratului granular şi mielinizare, merg în nucleii centrali; constituie singura cale eferentă a cortexului cerebelos.

Stimularea celulelor Purkinje se produce prin fibre nervoase aferente - fibrele nervoase agăţătoare, care sînt prelungiri axonice ai neuronilor olivei bulbare inferioare şi, într-o proporţie mai redusă, a nucleilor punţii; prin primele primesc mesaje de origine musculară şi tegumentară şi prin ultimele - mesaje din ariile pre şi postcentrale corticale; fiecare celulă Purkinje primeşte o fibră agăţătoare (Eccles-1966), cu ale cărei arborizaţii terminale stabileşte numeroase sinapse. Indirect - prin intermediul celulelor granulare - stimularea celulelor Purkinje se produce şi sub acţiunea descărcării fibrelor muşchioase (fig. 138).

Inhibarea celulelor Purkinje se produce prin descărcări ale arborizaţiilor terminale şi colaterale ale celulelor Golgi - dispuse în vecinătatea lor - şi sub acţiunea impulselor celulelor stelate şi celulelor în coşuleţ.

c. <u>Stratul granular intern</u> este format din celule mici şi în număr foarte mare; acestea prezintă 4-5 dendrite scurte, iar axenii ridică vertical pînă în stratul molecular, unde se bifurcă în T; ramurile de bifurcaţie formează fibrele paralele, care fac sinapsă cu arborizaţii dendritice a numeroase celule Purkinje şi

Fig. 138



Schema conexiunilor celulelor Purkinje.
cP-celule Purkinje; fa-fibra agăţătoare; cc-celulă în coşuleţ; g-celule granulare; fp- fibre paralele; fm- fibre muşchioase; acp- axoni celule Purkinje

cu dendrite a celulelor în coşuleţ şi celulelor stelate.

Aferenţele stratului granular sînt fibrele muşchioase - axoni ai fasciculelor spino-cerebelos şi cortico-ponto-cerebelos; o fibră muşchioasă stabileşte sinapsă cu un mare număr (7oo-8oo) de celule granulare.

Dendritele celulelor granulare fac sinapsă de asemenea cu terminaţii axonice şi dendritice descendente ale celulelor lui Golgi din stratul granular.

2. <u>Nucleii cerebelului</u> se găsesc în profunzimea substanţei albe şi, la primate, sînt în număr de patru - doi situaţi în vermis şi doi în emisfere; în vermis se găsesc nucleul acoperişului - fastigii - şi nucleul globulus, iar în emisfere-nucleul dinţat, care este cel mai voluminos, şi nucleul embolus.

Substanţa albă este formată din fibre nervoase aferente şi eferente şi din fibre de asociaţie - intraemisferice şi interemisferice.

<u>Conexiunile cerebelului</u>

Conexiunile cerebelului cu celelalte structuri nervoase cerebro-spinale - aferenţele şi eferenţele cerebelului - a fost stabilite prin metoda degenerescenţei şi confirmate şi mult lărgite prin metoda electrofiziologică a potenţialelor evocate.

Fibrele nervoase aferente şi eferente urmează calea pedunculilor cerebeloşi - inferiori, mijlocii, superiori, în care au traiecte complexe proprii. Aferenţele se proiectează direct pe celulele cortexului cerebelos şi aferenţele, în marea lor majoritate, fac sinapsă în nucleii centrali a cerebelului.

I. Conexiuni aferente

A. Aferenţele arhicerebelului îşi au originea în aparatul vestibular - utriculă, saculă, canalele semicirculare - şi ajung în cerebel fie direct - fibre ale nervului vestibular, fie după releu în nucleii vestibulari; se proiectează pe cortexul lobului floculo-nodular.

B. Aferenţele paleocerebelului

1. Fascicolul spino-cerebelos dorsal - Flechsing - şi spiro-cerebelos ventral - Gowers (fig. 139) ajung în cerebel prin pedunculii cerebeloşi inferiori şi se proiectează, în principal, pe cortexul lobului anterior; prezintă însă proiecţii şi pe lobulul paramedian, piramidă, uvulă şi parafloculus; conduc impulse produse prin stimularea proprioreceptorilor musculari, fusurilor neuro-musculare şi corpusculilor Golgi; primul conţine şi un important contigent de fibre cu arborizaţii terminale la nivelul tegumentului.

2. Aferenţele senzitivo-cerebeloase, formate din fibre cu originea în nucleul cuneiform - von Monakov , şi ajunse la cerebel prin pedunculii cerebeloşi inferioare, prezintă proiecţii pe lobul anterior şi partea posterioară a lobului posterior; conduc impulse proprioceptive şi cutanate - exteroceptice.

3. Aferenţele proprioceptive ale extremităţii cefalice, cu releu în nucleii senzitivi cranieni - în principal în nucleul trigemenului - se proiectează pe cortexul lobului anterior.

Fibrele olivo-cerebeloase urmează calea pedunculilor cerebeloşi inferiori şi se proiectează, punct cu punct, pe cortexul cecerebelos contralateral .

4. Fibrele reticulo-cerebeloase îşi au originea în F.R.bulbopontică - nucleul reticular lateral şi nucleul reticular paramedian; primul ar primi, în principal, aferenţe spinale şi fibrele sale s-ar proiecta pe întreg cortexul cerebelos; al doilea ar primi,în principal,

aferențe din cortexul cerebral motor și fibrele sale s-ar proiecta pe lobul anterior al cerebelului.

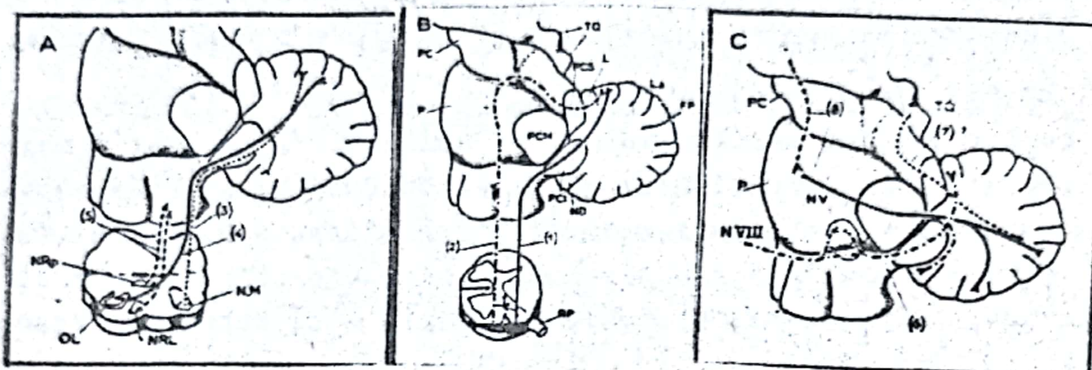


Fig. 139 - Schema aferențelor cerebelului:

1- fasc.spino-cerebelos dorsal
2- fasc.spino-cerebelos ventral
P_{ci}, P_{cm}, P_{cs} - pedunculii cerebeloși inferior, mijlociu și superior
NM- nucleu von Monakow (cuneiform extern)
Fs- fisura primară
L- lingula
La- lob anterior
ND- nodulus
NRL- nucleu reticular lateral
NRP- nucleu reticular paramedian
NV - nucleu vestibular
N VIII- nerv vestibular
OL- oliva
TQ- tuberculi quadrigemeni
Pc- pedunculi cerebrali

C. Aferențele neocerebelului

Sînt formate din fibre nervoase cortico-ponto-cerebeloase; fibrele cortico-pontice își au originea în lobii frontali - ariile 4 și 6 - și în lobii temporali și merg în nucleii protuberanțiali, în care ajung și fibre ale fasciculului piramidal; fibrele ponto-cerebeloase urmează calea pedunculilor cerebeloși mijlocii și se proiectează pe cortexul cerebelos heterolateral.

II. Conexiuni eferente

Căile eferente ale cerebelului sînt formate din axonii celulelor lui Purkinje, care fac sinapsă în cea mai mare parte în nu-

oleii cerebelului şi numai un mic contigent, cu originea în lobul flocculo-nodular - arhicerebel - şi în lobul anterior, merg şi fac sinapsă direct cu neuronii nucleilor vestibulari - nucleii Deiters.

1. Fibrele eferente din nucleul acoperişului, globosus şi embolus conduc impulse la nucleul roşu, mai ales în partea sa magnocelulară, la nucleul vestibular şi oliva bulbară şi la F.R.bulbo-ponto-mezencefalică, structuri a căror fibre eferente formează fasciculele extrapiramidale - rubro-spinal, vestibulo-spinal - direct şi încrucişat, olivo-spinal şi reticulo-spinal - şi care fac sinapsă cu motoneuronii medulari.

2. Fibrele eferente ale nucleului dinţat fac sinapsă în nucleul roşu şi nucleul latero-ventral controlateral al talamusului şi fibrelor eferente din ultimul se proiectează pe arii corticale specifice - mai ales pe ariile 4 şi 6. Calea cerebelo-talamo-corticală prezintă raport de legătură inversă cu calea cortico-ponto-cerebeloasă - ambele pornesc şi ajung la aceleaşi teritorii ale cortexului cerebral şi cerebelos şi se influenţează reciproc; un emisfer cerebelos influenţează cortexul cerebral motor de partea opusă şi acesta, prin intermediul fasciculilor cortico-spinale, controlează mişcările corpului de partea opusă; în realitate, datorită dublei încrucişări - pedunculară şi piramidală - emisferele cerebeloase controlează,fiecare, mişcările voluntare ale corpului de aceeaşi parte.

Calea descendentă cortico-ponto-cerebeloasă se prelungeşte de altfel cu sistemul extrapiramidal, împreună cu care formează calea cortico-ponto-cerebelo-olivo-rubro-spinală (fig. 140).

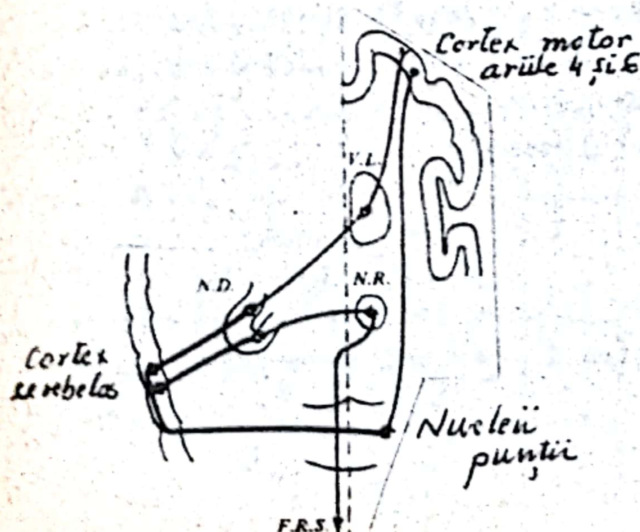


Fig. 140

Schema conexiunilor cerebelo-corticale şi cortico-cerebeloase

VL- nucleul ventro-lateral al talamusului

NR- nucleul roşu

ND- nucleul dinţat

FRS-fasc.rubro-spinal

Funcţiile cerebelului. Apariţia cerebelului şi dezvoltarea sa în scara animală pare să fie condiţionată de necesitatea unei mai bune adaptări motorii şi unei coordonări din ce în ce mai precise şi mai fine a contracţiilor musculare. Prezintă maximum de dezvoltare la om, care poate executa mişcările cele mai precise şi fine, în principal cu membrele superioare.

In stabilirea funcţiilor cerebelului un rol important îl au metoda extirpărilor şi metodele electrofiziologice.

Activitatea bioelectrică a cerebelului

Cortexul cerebelului prezintă o activitate bioelectrică continuă, manifestată prin unde cu frecvenţa de 150-250 c/sec şi voltaj de 0,2-0,12 mV, care a fost pusă în evidenţă de către Adrian (1935) şi Dow (1938). Ulterior, pe lîngă această manifestare bioelectrică rapidă, s-au putut înregistra şi unde cu frecvenţa mai joasă de 40-60 c/s şi 8-12 c/s fapt confirmat şi de cercetările lui Coocke şi Snider din 1954.

Undele cu frecvenţă lentă încetează să se mai producă după decorticare şi secţionarea bilaterală a pedunculilor cerebeloşi inferiori şi mijlocii, ceea ce face să se considere că se datoresc impulselor aferente cerebeloase. Guselnikov şi Ivanova, 1958, obţin potenţiale evocate lente - izolate sau în salve - prin stimularea receptorilor vizuali, auditivi, vestibulari şi tactili.

Undele cu frecvenţă rapidă continuă să se producă şi după deaferentarea completă, fapt ce dovedeşte că se datoresc descărcărilor spontane a neuronilor cortexului cerebelos.

La om se descriu de asemenea trei feluri de unde: cu frecvenţă de 170-220 c/s, de 30-50 c/s şi de 6-8 c/s.

Activitatea bioelectrică a cerebelului pare să-şi aibă originea în celule Purkinje şi stratul granular şi este sensibilă la hipoxie şi anestezice.

Activitatea celulelor Purkinje se datoreşte parţial şi fibrelor muşchioase, care stimulează celulele Purkinje prin intermediul celulelor granulare şi a fibrelor paralele, rezultate din bifurcarea axonilor. La stimulările produse sub acţiunea impulselor primite prin fibrele agăţătoare, celulele Purkinje răspund prin des-

descărcări cu frecvenţă mai joasă.

Electrofiziologic s-a arătat că celulele Purkinje prezintă activitate tonică - descărcări permanente. Frecvenţa descărcărilor este de 3o-6o/sec în condiţii de anestezie şi mai ridicată în stare de veghe. Această activitate continuă să se manifeste şi după deaferentarea cerebelului: secţionarea fibrelor aferente - agăţătoare şi muşchioase. In condiţii obişnuite, activitatea de descărcare automată a cerebelului este modelată, în permanenţă, în funcţie de impulsele nervoase aferente şi în această modelare un rol deosebit de important are glomerulul cerebelos; aceasta este un dispozitiv sinaptic complex (fig. 141) realizat între terminaţiile unei fibre mus-

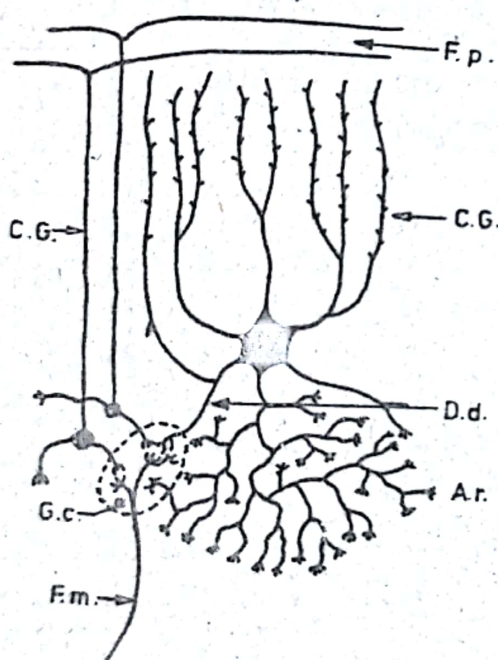


Fig.141

Schema de organizare a glomerulului cerebelos.

cG- celule Golgi
dd- dendrită descendentă
ar- axon ramificat
fm- fibră muşchioasă
cg- celulă granulară
fp- fibre paralele
gc- glomerul cerebelos

chioase, arborizaţiile dendritice ale celulelor granulare şi arborizaţiile axonice şi dendritice descendente a celulelor Golgi.

Electrofiziologic s-a arătat că activarea celulelor în coşuleţ şi celulelor stelate produce inhibarea celulelor Purkinje şi activarea celulelor Golgi - inhibarea celulelor granulare.

Un mesaj aferent, printr-un grup de fibre nervoase muşchioase, produce iniţial activarea celulelor granulare şi, prin intermediul acestora, activarea celulelor Purkinje ; într-un stadiu imediat

următor se produce reducerea activării - a celulelor Purkinje sub acţiunea inhibitorie exrcitată de către celulele de asociaţie - în coşuleţ şi stelate - şi a celulelor granulare sub acţiunea celulelor Golgi din structura glomerulului cerebelos, activate printr-un mecanism de feed-back. In fig. 142 sînt prezentate schematic principalele circuite cerebeloase.

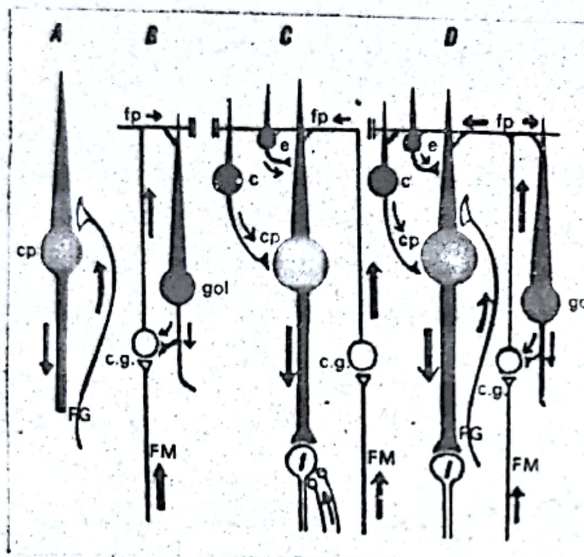


Fig.142

Schema interrelaţiilor sinaptice şi a circuitelor cerebeloase - A,B,C - separate şi în D - reunite ;

cP- celulă Purkinje;
FG- fibră agăţătoare
FM- fibre muşchioase
cg- celule granulare
fp- fibre paralele
c- celulă coşuleţ
e- celule stelate
I- celulă intranucleară cerebeloasă.

In negru celule inhibitorii şi în alb - facilitatoare.

Impulsele generate de celulele Purkinje, în condiţii de repaus, exercită asupra nucleilor centrali o acţiune inhibitorie, şi, în funcţie de creşterea sau scăderea frecvenţei lor de descărcare, produc accentuarea inhibiţiei sau, respectiv, suprimarea acesteia - desinhibiţie. Impulsele aferente ale fibrelor agăţătoare intensifică activitatea inhibitorie a celulelor Purkinje iar ale celulelor muşchioase prezintă efect dublu - excitator prin fibrele paralele şi inhibitor prin celule în coşuleţ şi stelate.

<u>Potenţiale evocate prin stimulare senzitivo-senzorială.</u> Cortexul cerebelos primeşte o bogată informaţie, ceea ce rezultă din datele experimentale obţinute prin metoda urmăririi potenţialelor evocate - înregistrare oscilografică. Stimularea proprioceptorilor, a receptorilor vizuali, auditivi şi olfactivi şi a visceroceptorilor - stimularea senzitivo-senzorială - produce manifestări electrice - potenţiale evocate - la nivelul cortexului cerebelos.

<u>Proiecţiile cutanate tactile</u> pe cortexul cerebelului pre-

zintă organizare somato- topică, comparabilă cu a cortexului cerebral. Stimularea cozii produce potențiale evocate în lingula, a membrelor posterioare - în lobulul central, a membrelor anterioare - în culmen și a extremității cefalice - în lobulul simplex. La pisica și maimuța anesteziate au fost stabilite două zone de proiecție cutanate - aria somatică I și aria somatică II - cu orientare inversă. Aria somatică I este ipsilaterală și corespunde lobului anterior și lobului simplex; aria somatică II este ipsi- și contralaterală și corespunde regiunii paramediene din lobul posterior (fig. 143).

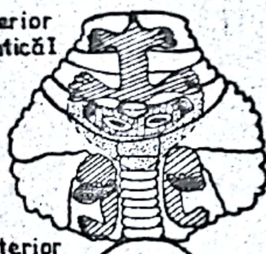


Fig. 143

Schema ariilor receptoare senzoriale a cortexului cerebelos. Hașurat ariile receptoare a sensibilității somatice. Punctat - ariile receptoare vizuale și auditive.

<u>Proiecțiile proprioceptive și interoceptive - viscerale</u> - se suprapun cu proiecțiile cutanate - exteroceptive - ale segmentelor corespunzătoare, deși căile aferente ale acestora sînt diferite. Stimularea vagului evocă potențiale în partea posterioară a lobului anterior și simplex. Proiecțiile cerebeloase vagale se consideră că se suprapun cu proiecțiile auditive, vizuale și olfactive și cu cele cutanate tactile.

Stimularea capătului central al splanhnicului evocă potențiale în diferite zone ale vermisului și a lobulilor paramediani.

<u>Proiecțiile vizuale și auditive</u> au loc în aceleași zone ale cortexului cerebelos, încît s-a formulat termenul de arie audiovizuală. Aceasta corespunde lobulului simplex, tuber, piramis și porțiunii paravermiane posterioare a emisferelor (fig 143).

Stimularea olfactivă determină potențiale evocate în partea posterioară a lobului anterior și lobulul paramedian.

<u>Potențiale evocate prin stimulare corticală</u>

Stimularea cortexului cerebral evocă răspunsuri bioelectrice pe cortexul cerebelului și stimularea ultimului se produce sub

acţiunea impulselor din nucleii punţii - conduse prin fibre ale pedunculilor cerebeloşi mijlocii.

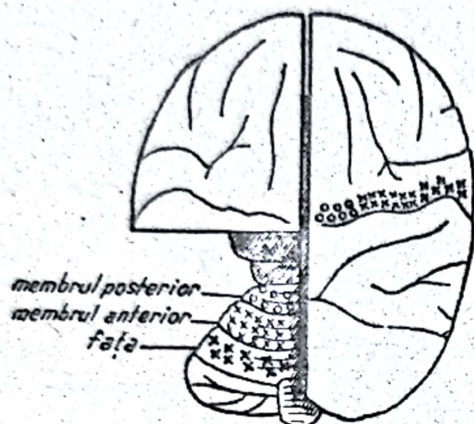


Fig. 144

Schema proiecţiilor zonei senzitivo-motorii corticale pe cortexul cerebelului.

Cercetările făcute pe maimuţă arată că stimularea ariei senzitivo-motorie a cortexului cerebral determină evocări cerebeloase mai ales de partea contralaterală. Stimularea electrică a zonei motorii drepte corespunzătoare feţei determină potenţiale evocate de partea stîngă a cortexului cerebelos, la nivelul lobulilor culmen şi simplex ; stimularea ariei somatice I corticale produce evocări pe lobul anterior şi simplex - de asemenea de partea contralaterală. Stimularea ariilor audio-vizuale ale cortexului cerebral evocă potenţiale pe vermis; aria 6 corticală prezintă evocări la nivelul lobulului simplex - partea contralaterală.

Din datele experimentale prezentate rezultă că cerebelul se găseşte intercalat funcţional pe traiectul tuturor aferenţelor din sistemul nervos central fapt ce arată că acesta se comportă ca un important organ de integrare funcţională. Faptul că fiecare zonă a cortexului cerebelului este "informată" de o zonă anumită a cortexului cerebral (fig. 144) sugerează ideia că cerebelul "funcţionează ca un mic creier".

Decerebelarea

Ablaţia cerebelului - decerebelarea - a fost practicată încă din sec.XIX pe cele mai variate specii animale şi poate fi to-

tală sau parţială. Tulburările funcţionale produse de decerebelare variază de la o specie animală la alta şi cele obţinute la carnivore - cîine şi pisică - nu pot fi transpuse la primate şi om.

a) Decerebelarea totală la cîine şi pisică

Decerebelarea totală la cîine şi pisică, în condiţii tehnice de respectare strictă a integrităţii structurilor de vecinătate ale trunchiului cerebral, produce tulburări funcţionale a căror desfăşurare poate fi împărţită în trei faze, care nu prezintă delimitări nete între ele.

Faza iniţială se instalează în timpul intervenţiei chirurgicale şi durează 2-3 zile. Animalul operat se menţine în decubit lateral şi prezintă hipertonie muşchilor extensori ai cefei, coloanei vertebrale şi membrelor; datorită acestei hipertonii postura animalului este analoagă celei din rigiditatea de decerebrare ; animalul este incapabil să-şi ridice capul şi să se ridice în picioare. La nici o specie animală şi nici un animal cerebelectomia nu produce paralizie şi nici anestezie.

Faza a doua - de regresiune - începe să se manifeste la cîteva zile după operaţie şi constă în ameliorarea treptată a stării animalului. Acesta începe să ridice capul, dar nu se poate ridica în picioare, deoarece musculatura membrelor, mai ales a celor posterioare, devenind hipotonă este incapabilă să menţină greutatea corpului. Ulterior animalul se ridică pe membrele anterioare, menţinute în abducţie puternică, însă prezintă oscilaţii - tremurăturiale corpului, tremurături ce se intensifică în timpul mişcărilor intenţionale. Devine posibilă şi ridicarea pe membrele posterioare şi menţinerea în picioare se face cu baza de susţinere mult lărgită. Ridicarea în picioare se face după 2-3 căderi, mersul este nesigur, ebrios, titubant. Treptat căderile la ridicarea în picioare se distanţează şi echilibrul şi mersul animalului devin mai sigure.

După 3-4 săptămîni animalele prezintă încă tulburări dismetrice ; în timpul mersului ridicarea membrelor este mai mare decît cea necesară - animalele prezintă mers de cocoş sau mers de paradă; în timpul apucării hranei execută mişcări ale capului fie mai ample decît este necesar şi se lovesc cu botul de sol - hipermetrie, fie mai reduse, prin care nu pot să ajungă la hrană- hipometrie.

Faza a treia - compensatoare - durează cîţiva ani şi constă în amendarea treptată a deficitelor funcţionale. Amendarea deficitelor funcţionale se produce prin mecanisme compensatorii, în care cortexul cerebral joacă un rol principal. Indepărtarea zonei motorii corticale la un animal decerebelat şi compensat, produce reapariţia tulburărilor de decerebelare - decompensarea.

Compensarea funcţională la animalele decerebelate este numai aparent completă, deoarece unele tulburări - bruscheţa mişcărilor, mişcările hipermetrice şi tremurăturile capului - reapar în timpul unor exerciţii neobişnuite - deplasărilor rapide şi mişcărilor ce necesită un efort mai mare.

b. Decerebelarea totală la primate

Primatele supuse decerebelării totale, spre deosebire de carnivore - cîine şi pisică-nu prezintă hipertonia extensorilor în faza iniţială, ci din contra, manifestări de hipotonie, care sînt mai intense la membrele posterioare. Deficitul funcţional motor este mult mai manifest, dar animalele nu prezintă paralizie şi nici anestezie. Ridicarea în picioare şi mersul se restabilesc în aproximativ 2 săptămîni, însă compensarea motorie este mai puţin completă. Ataxia cerebeloasă - caracterizată prin nesiguranţa în mers, mers ondulant şi dismetric, intensificarea tremurăturilor în timpul mişcărilor intenţionale - se menţine. Agenegesia cerebelului, descoperită întîmplător - prin necropsie - la persoane în vîrstă ce nu prezentaseră în timpul vieţii manifestări cerebeloase aparente, dovedeşte eficienţa mecanismelor de supleare a funcţiilor cerebelului.

c. Decerebelarea monolaterală produce tulburări analoage decerebelării totale dar reduse numai la jumătatea corpului corespunzătoare ablaţiei.

In faza iniţială, se constată o distribuţie inegală a tonusului extensorilor, fiind mai crescut de partea leziunii - animalul se menţine în decubit lateral cu trunchiul curbat cu direcţia către leziune şi prezintă membrul anterior în extensie; curbarea se datoreşte hipertoniei muşchilor antigravitaţionali de partea corespunzătoare.

In faza de regresiune animalele prezintă mişcări de manej

cu direcţia către partea extirpată a cerebelului.

Compensarea funcţională, ca şi în cazul ablaţiei totale, oricît de importantă ar fi nu este totală; în timpul mişcărilor bruşte şi în condiţii de efort reapar tulburările.

d. Ablaţia parţială a cerebelului

Indepărtarea diferitelor părţi ale cerebelului, fără lezarea părţilor vecine, a permis obţinerea de date importante care confirmă împărţirea anatomo-funcţională a acestuia prezentată anterior.

Indepărtarea lobului floculo-nodular - arhicerebelului-la maimuţă - cimpanzeu - produce tulburări de echilibru, caracterizate prin lărgirea bazei de susţinere, oscilaţii ale capului şi gîtului, mers săltăreţ şi tendinţă la cădere. Dacă animalului i s-au distrus anterior labirintele acesta nu mai prezintă - după ablaţia lobului floculo-nodular - tulburări în plus ; acest fapt demonstrează originea vestibulară a tulburărilor produse de îndepărtarea lobului floculo-nodular, rolul acestuia în controlul nucleilor vestibulari şi, prin intermediul lor, asupra motricităţii vestibulare extrapiramidale.

Ablaţia lobului anterior - paleocerebelului - produce la cîine şi pisică exagerarea reacţiilor reflexe posturale - hipertonia muşchilor extensori, tulburări de mers şi de echilibru ; distrugerea diferitelor părţi ale lobului anterior produce reacţii hipertonice numai ale anumitor grupe musculare.

La maimuţă produce tulburări analoage, cu excepţia hipertoniei musculare; la aceasta, după Dow, ablaţia piramidei produce perturbarea coordonării activităţii muşchilor globilor oculari, care ar determina tulburări de apreciere a distanţei - dismetrice.

Ablaţia lobului posterior - neocerebelului - la cîine şi pisică determină tulburări reziduale puţin manifeste, iar la maimuţă - mai ales cimpanzeu - produce hipotonie posturală persistentă, tulburări de coordonare a mişcărilor - mai ales a mişcărilor fine, tulburări de mers - mers în zig-zag, tremurături intenţionale.

Secţionarea bilaterală a pedunculilor cerebeloşi superiori - a căii cerebelo-talamo-corticale - produce asinergia contracţiilor

musculare și tremurături intense ; afectarea menținerii echilibrului este minimă sau chiar absentă. Tulburările sînt analoage celor produse de ablația neocerebelului.

Secționarea pedunculilor cerebeloși inferiori produce tulburări importante de menținere a echilibrului, analoage celor provocate prin ablația arhicerebelului.

Din datele experimentale, obținute prin decerebelare totală și parțială la mamifere - cîine, pisică și maimuță - rezultă că cerebelul își exercită acțiunea în cadrul funcției motorii - în menținerea tonusului postural și în producerea mișcărilor voluntare. Paleocerebelul se găsește intercalat în circuitul sensibilității proprioceptive și are rol în reglarea tonusului muscular și reflexelor de postură. Neocerebelul are rol în integrarea mișcărilor voluntare, a căror producere normală este posibilă numai pe un fond postural, menținut de către cerebel pe baza dublei sale legături cu cortexul cerebral - impulselor primite de către cerebel din zona motorie corticală și a impulselor primite de către aria senzitivo-motorie de la cerebel.

Ablația la cîine și pisică produce exagerarea tonusului postural și la maimuță - scăderea tonusului postural. Tulburările ataxice, caracterizate prin nesiguranța producerii mișcărilor - dismetrie , asinergie, tremurături - sînt prezente la ambele grupe de animale. In afara diferenței de modificări în sens invers a tonusului postural, la maimuță manifestările din faza inițială sînt mai reduse ca intensitate, regresiunea tulburărilor se face mai lent și compensarea este mai deficitară.

Stimularea cerebelului

Stimularea faradică a lobului anterior a cerebelului produce inhibarea rigidității de decerebrare, la animalul decerebrat, pe toată durata stimulării, fapt ce arată că cerebelul exercită acțiune inhibitorie asupra tonusului muscular. Acțiunea se exercită prin stimularea sistemului reticular inhibitor descendent (SRID) și prin inhibarea directă a nucleilor vestibulari, deci prin intermediul căii cerebelo-reticulo-spinală și cerebelo-vestibulo-reticulo-spinală. La primate influența inhibitorie permanentă a lobului anterior (paleocerebelului) pare să fie mai puțin importantă.

Prin stimularea diferitor puncte ale lobului anterior și a lobului posterior pot fi obținute și efecte facilitatoare. La cîinele sau pisica în rigiditate de decerebrare pot fi observate, în timpul stimulării cu joasă frecvență a diferitor puncte, abolirea rigidității în membrele anterior și posterior ipsilaterale dar și exacerbarea rigidității acestora. Stimularea lobului anterior la animalul cu leziuni ale părții anterioare a nucleului acoperișului produce numai efecte facilitatoare asupra reflectivității medulare și distrugerea completă a acestui nucleu suprimă efectele facilitatoare. Datele de electrofiziologie arată că acțiunea facilitatoare a cerebelului se exercită prin intermediul nucleilor centrali și sistemelor vestibulo-spinal și rubro-spinal.

La primate nucleii cerebeloși exercită acțiune tonică permanentă asupra structurilor de proiecție, deoarece ablația cerebelului produce, prin suprimarea acțiunii tonice, hipotonie și scăderea reflectivității medulare.

Cerebelul și cortexul cerebral

Stimularea neocerebelului - lobului ansiform - produce activarea ariei motorii a cortexului cerebral, deoarece stimularea subliminară a ultimei concomitent cu stimularea neocerebelului produce reacții motorii; în același sens pledează și faptul că stimularea neocerebelului la pisică produce intensificarea activității electrice din girusul sigmoid heterolateral.

Stimularea paleocerebelului concomitent cu a cortexului cerebral motor produce scăderea amplitudinii motorii, fapt ce ar indica că paleocerebelul exercită acțiune inhibitorie asupra cortexului motor. Această acțiune se exercită prin intermediul SRID, dar nu este exclusă acțiunea directă a cerebelului asupra ariei piramidale sau ariei somatice.

Rezultă că cerebelul prezintă două sisteme eferente - unul inhibitor și altul facilitator. Sistemul eferent inhibitor este format din axonii celulelor Purkinje și sistemul eferent facilitator - prin fibrele nucleilor centrali. Diferențele de tonus postural, care se constată la animalele decerebelate, sînt determinate de predominența unuia sau altuia dintre cele două sisteme eferente inhibitor și facilitator.

Cerebelul și sistemul nervos vegetativ

Relațiile funcționale ale cerebelului cu sistemul nervos vegetativ au fost urmărite, în mod deosebit, de către Orbeli și școala sa. Aceşti cercetători au arătat că decerebelarea produce modificări ale motilității intestinale și că reacția hiperglicemică la ingerarea de glucoză este mai intensă la animalele decerebelate decît la martori. Cerebelul exercită acțiune inhibitorie asupra reacțiilor vegetative ; reacția reflexă hipertensoare sino-carotidiană, produsă prin clamparea carotidei primitive, este suprimată de stimularea concomitentă a lobului anterior și reacția de falsă turbare - la pisica decerebrată - este surprimată prin stimularea părții mediane a lobului posterior.

Date anatomo-clinice

Leziunile patologice ale cerebelului sînt întovărășite , în majoritatea cazurilor, de leziuni ale structurilor nervoase de vecinătate, încît tulburările funcționale, prin complexitatea lor cauzală, sînt mai dificil de interpretat. In general însă datele anatomo-clinice concordă cu cele experimentale - obținute prin metoda decerebelărilor, dacă se ținea seama de varietatea tulburărilor în funcție de speciile animale. In interpretarea tulburărilor funcționale clinice- sindromului cerebelos - la om importanța deosebită prezintă datele experimentale obținute pe maimuțele antropoide.

La om, în funcție de localizarea leziunilor și caracterul experimental al manifestărilor clinice, se descriu două sindroame cerebeloase - sindromul floculo-nodular și sistemul neocerebelos.

a. Sindromul floculo-nodular - paleocerebelos

Este de origine tumorală și provocat de distrugerea părții mediane a lobului floculo-nodular, reprezentată prin nodulus. Se întîlnește mai ales la copii și se caracterizează prin tulburări pure de echilibru, ceea ce concordă cu datele experimentale - obținute prin ablația lobului floculo-nodular. Se manifestă prin : lărgirea bazei de susținere, mers ondulant, tendință la căderi, oscilații ale capului și trunchiului - ataxia trunchiului. Incoordonarea contracțiilor musculare a membrelor, oscilațiile capului și trunchiului se

produc prin contracţia alternativă a muşchilor agonişti şi antagonişti şi se datoresc, probabil, exagerării reacţiilor normale de menţinere a echilibrului, deoarece acestea încetează să se mai manifeste dacă bolnavul este în poziţia culcat.

Sindromul neocerebelos

Prezintă simptomatologia cea mai completă dacă leziunea afectează şi nucleii dinţaţi şi se manifestă prin :

1. hipotonie musculară, care se apreciază prin rezistenţa mai mică opusă la mişcările pasive imprimate membrelor; este mai importantă decît la maimuţa decerebelată ;

2. tulburări ale mişcărilor voluntare:

a) încetinirea producerii mişcărilor, fenomen ce se pune în evidenţă în leziunile monolaterale - de partea lezată mişcările încep mai tîrziu, faţă de partea sănătoasă;

b) dismetria rezultă din faptul că pentru atingerea unei ţinte propuse, aceasta - prin mişcarea făcută - fie că este depăşită - hipermetrie - fie că nu este atinsă - hipometrie;

c) adiadococinezia constă în imposibilitatea executării de mişcări rapide de sens contrar - cum sînt cele de pronaţie şi supinaţie.

3. Scăderea forţei de contracţie a muşchilor - astenia - nu este admisă în unanimitate, unii cercetători considerînd-o ca manifestare precoce a fenomenului de oboseală.

4. Tremurătura cinetică intenţională prezintă următoarele particularităţi: lipseşte în condiţii de repaus, apare în timpul mişcarilor intenţionale şi se intensifică în raport cu complexitatea mişcărilor. In boala lui Parkinson, produsă prin leziuni ale corpilor striaţi, tremurătura se manifestă în timpul repausului şi încetează în timpul mişcărilor.

5. Tulburările de vorbire articulată şi scrisă se produc prin asinergia contracţiei muşchilor fonaţiei şi ai articulaţiei mîinii; vorbirea devine tărăgănată, sacadată sau explozivă şi scrierea este neregulată şi întreruptă.

SCOARTA CEREBRALA

Scoarța cerebrală - cortexul cerebral - este reprezentată prin stratul subțire de substanță cenușie care acoperă emisferele cerebrale. Prezintă dezvoltarea cea mai mare la mamifere atît ca volum cît și ca suprafață ; în scara animală, în paralel cu gradul său de dezvoltare, se produce și creșterea rolului ce-i revine în integrarea informațiilor și coordonarea reacțiilor reflexe corticale.

Suprafața cortexului cerebral este de aproximativ 2oo.ooo cm^2, din care revin : regiunii frontale 4o %, temporale 2o % și occipitale 17 %.

Grosimea cortexului cerebral este, în general, de 3,5 mm la nivelul convexității emisferelor, de 3 mm pe părțile laterale și de 2,7 mm la nivelul bazei; grosimea cea mai mare - 4,5 mm - o prezintă la nivelul ariei precentrale și a părții anterioare a lobului temporal și cea mai mică - 1,3o mm - la nivelul polilor frontal și occipital ; de asemenea, în general, este de 2 ori mai mare la nivelul unei circumvoluțiuni decît în partea profundă a scizurei.

Numărul neuronilor ce intră în structura cortexului cerebral depășește cu mult pe cel al neuronilor din întreg restul sistemului nervos ; se apreciază că ar fi de 1o-14 miliarde; după Shell - 1959 - se găsesc 3o-6o elemente celulare pe 4oo microni pătrați.

Arhitectonia corticală

Cortexul cerebral, în raport cu celelalte structuri ale sistemului nervos, prezintă cel mai înalt grad de organizare structural-funcțională, fapt ce a îngreuiat studiul activității sale și, mai ales, a mecanismelor prin care aceasta se realizează. Luat în ansamblu prezintă aceeași structură, dar diferitele regiuni ale sale prezintă particularități proprii de aranjare a celulelor - citoarhitectonie - și a fibrelor nervoase - mieloarhitectonie. Este format din două părți - neopalium sau izocortex și arhipalium sau alocortex.

Alocortexul - rinencefalul - prezintă, comparativ cu neo-

cortexul, organizare structurală mult mai puţin complexă şi, la om, reprezintă numai 1/2 din suprafaţa totală a cortexului cerebral ; corespunde lobului limbic şi uncus-ului hipocampului; prezintă maximum de dezvoltare la animalele cu sensibilitate olfactivă deosebită; la arici - animal macrosmatic - formeaza aproape întregul cortex.

Izocortexul-neocortexul - prezintă dezvoltarea cea mai mare şi organizarea cea mai complexă la om; corespunde regiunilor lobilor frontali, parietali, temporali şi occipitali şi este format din straturi suprapuse de neuroni şi fibre nervoase. Citoarhitectonic este format din 6 straturi de celule (fig. 145), numerotate de la I-VI - dinspre exterior către interior. Fiecare strat este format

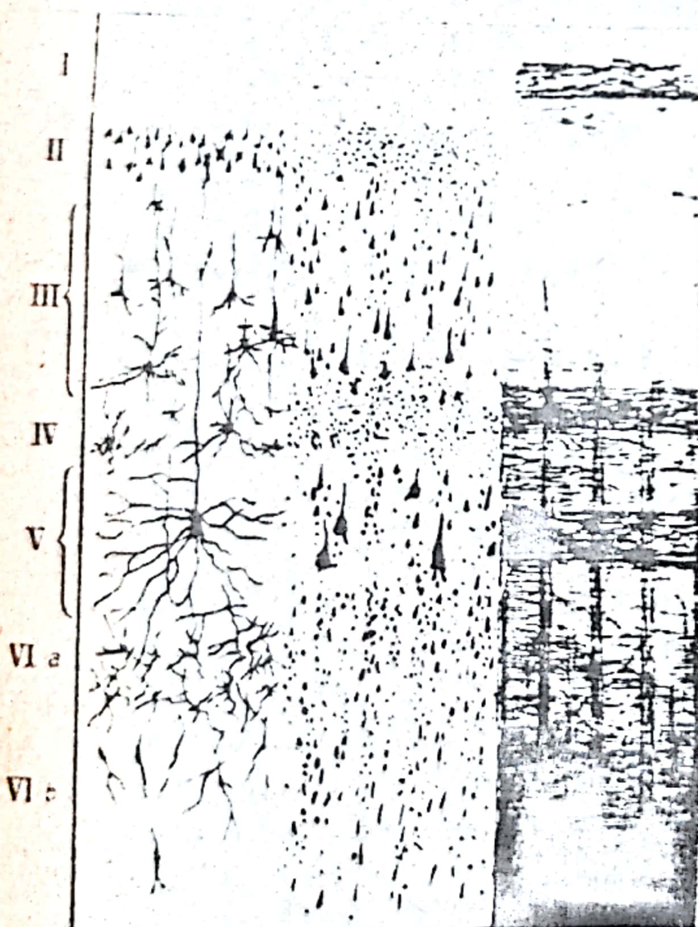


Fig. 145

Organizarea arhitectonică a cortexului cerebral.

Stînga -cele 6 straturi celulare

Dreapta-organizarea fibrelor nervoase

I - stratul molecular sau plexiform; conţine şi numeroase dendrite, axoni şi celule gliale;

II- stratul granulos extern;

III- stratul piramidal extern, format din celule piramidale a căror dimensiune creşte,în general,dinspre exterior către interior;

IV- stratul granulos intern;

V- stratul piramidal intern;

VI- stratul de celule fusiforme sau polimorfe care se pierd în substanţa albă.

In afara celor 3 tipuri de celule menţionate - granulare, piramidale şi fusiforme - se găsesc în unele regiuni ale cortexului, şi celule de tip particular - celulele gigante Betz la nivelul ariei motorii 4 şi celulele stelate gigante la nivelul cortexului vizual.

din neuroni de forme şi dimensiuni diferite; poartă şi numele celulelor ce predomină în structura sa.

Mieloarhitectonic este format din fibre nervoase

orizontale şi verticale; fibrele nervoase orizontale se prezintă sub forma a trei straturi suprapuse - stria Kees-Bechterew şi stria externă şi internă Baillarger - şi se comportă ca fibre de asociaţie; fibrele nervoase verticale sînt, în majoritatea lor, fibre de proiecţie - aferente şi eferente.

Organizarea citoarhitectonică şi mieloarhitectonică a cortexului cerebral prezintă însă variaţii de la o zonă la alta, ceea ce pare să fie în legătură cu rolul funcţional al diferitelor arii corticale. Pe baza acestor particularităţi zonale de structură cortexul cerebral a fost împărţit în arii sau cîmpuri citoarhitectonice. La aceeaşi specie organizarea arhitectonică a cortexului este aceeaşi, iar la specii diferite numărul ariilor citoarhitectonice creşte în funcţie de ridicarea pe treptele scării zoologice; la cîine se descriu 1o arii citoarhitectonice şi la maimuţă numărul acestora este mult mai mare; la om Brodmann a descris 5o de cîmpuri citoarhitectonice (fig. 146),Economo-1o5 şi Vogt-16o;mai recent se consideră că numărul acestora depăşeşte 2oo.

Metode de cercetare a funcţiilor cortexului cerebral

1. Metoda stimulării electrice. A fost folosită pentru prima dată de către Fritch şi Hitzig (1871) pe cîine şi apoi pe răniţi de război cu traumatisme craniene, iar ulterior la bolnavii supuşi intervenţiilor neuro-chirurgicale, făcute sub anestezie locală. Metoda a permis stabilirea ariei motorii corticale şi a punctelor corespunzătoare,de pe aceasta, fiecărui grup muscular sau chiar muşchi în parte, cît şi stabilirea ariilor senzitive şi de asociaţie corticale; stimularea diferitor puncte de pe cortexul motor produce contracţia unui grup muscular sau a unui muşchi.Prin stimularea unei zone senzitive sau de asociaţie şi interogarea subiectului se stabileşte felul senzaţiei produse şi gradul de complexitate a acesteia. Stimularea ariei 17 Brodmann produce imagini vizuale simple - stele sau puncte lucitoare - şi a ariei 41 şi 42 Brodmann - perceperea ce zgomote sub formă de pocnituri. Excitarea zonelor de asociaţie produce imagini vizuale mai complexe - reale sau imaginare - şi de asemenea imagini ale trăirilor anterioare.

Metoda înregistrării potenţialelor evocate, provocate fie

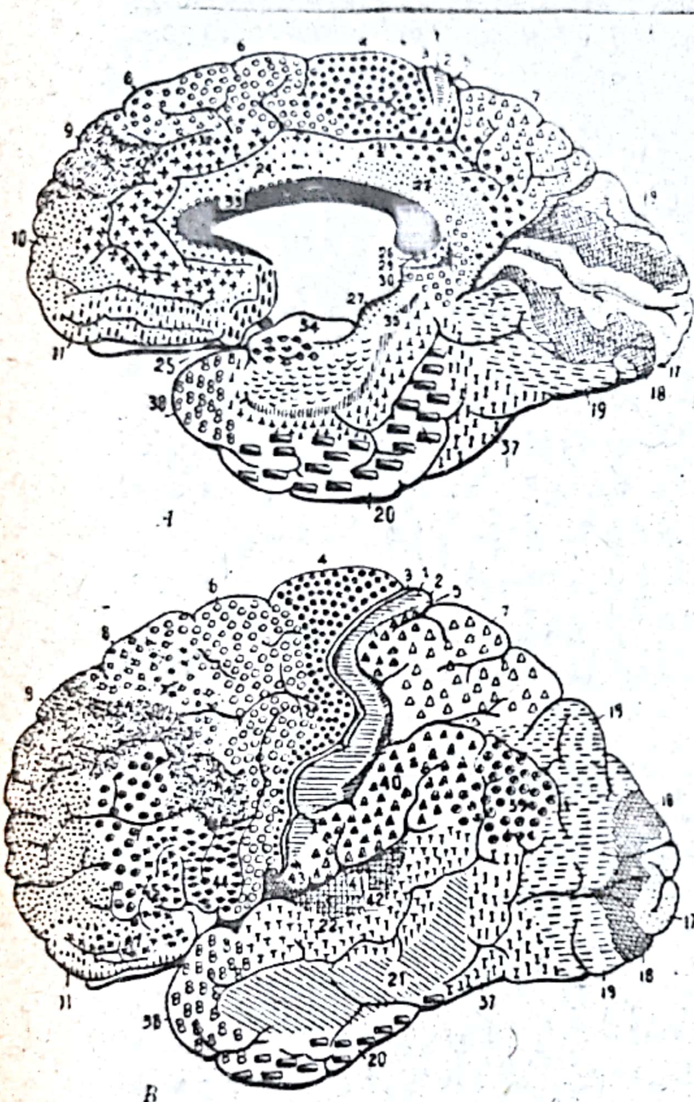


Fig. 146 - Ariile corticale Brodmann
A- fața internă și
B- fața externă a emisferelor cerebrale.

prin stimularea de diferiți receptori, de structuri nervoase subjacente și de aferențe senzitivo-senzoriale, fie prin stimularea altor zone corticale; se înscriu de asemenea potențialele evocate, provocate prin stimularea diferitelor zone corticale, în structurile nervoase subjacente. Metoda permite stabilirea detaliată a cîmpurilor corticale senzitive.

Metoda neuronografiei constă în aplicarea pe suprafața cortexului a unor bucăți mici de hîrtie de filtru (de cîțiva mm^2) îmbibate în soluție de stricnină, care produce stimularea locală a neuronilor și, consecutiv descărcarea de trenuri de impulse, care por fi înregistrate la nivelul zonei în care au fost conduse - corticale sau subcorticale. Metoda a permis stabilirea de interconexiuni corticale foarte complexe : în cadrul aceleași zone citoarhitectonice, între zone diferite ipsilaterale, între zone diferite heterolaterale și între diferite regiuni ale cortexului cerebral și centrii nervoși subcorticali.

Neuronografia cu stricnină și stimularea electrică au arătat că efectele inhibitor și excitator sînt dependente de stimularea corticală convenabilă, ceea ce a făcut discutabilă existența unor zone "supresive" corticale.

Metoda extirpărilor constă în ablaţia totală sau parţială a cortexului cerebral şi urmărirea deficitelor funcţionale.

Metoda anatomo-clinică constă în urmărirea riguroasă a manifestărilor clinice produse prin leziuni patologice corticale - tumori, hemoragii - şi stabilirea, post-mortem, a localizării acestora.

Metoda reflexelor condiţionate a fost introdusă şi fundamentată ca metodă de studiu a cortexului cerebral de către I.P. Pavlov. Metoda prezintă avantajul că experimentarea se face pe animale în condiţii de veghe - fiziologice, datorită cărui fapt a permis stabilirea proceselor fundamentale ale activităţii corticale - procesele de excitaţie şi inhibiţie - şi relaţiile dinamice dintre acestea. Metodele electrofiziologice actuale permit stabilirea structurilor corticale şi subcorticale implicate în producerea reacţiilor reflex condiţionate şi confirmă importanţa deosebită a acestora în manifestările comportamentale.

Aferenţele corticale

Aferenţele corticale- fibrele ascendente de proiecţie corticală - îşi au originea în talamus şi se împart în fibre specifice, nespecifice şi difuze.

a) Aferenţele specifice - senzoriale - se termină în cel de al IV-lea strat al cortexului cerebral şi nu prezintă colaterale pentru neuronii straturilor pe care le străbat. Arborizaţiile lor terminale stabilesc sinapsă cu un element granular şi îi înconjoară dendritele, iar axonii elementelor granulare fac sinapsă cu celule vecine ale aceluiaşi strat şi a altor straturi. Această aranjare structurală perpendiculară permite ca stimularea senzorială să intereseze un teritoriu limitat al stratului IV şi ca aferenţele să conducă impulse în arii corticale unice. Ca aferenţe specifice tipice sînt fibrele de proiecţie vizuală - cu originea în corpul geniculat lateral, fibrele de proiecţie auditivă - pornite din corpul geniculat medial - şi fibrele de proiecţie somestezică - cu originea în nucleii talamici posteroventrali.

b) Aferenţele nespecifice de proiecţie corticală se caracterizează prin stabilirea de sinapse în cel puţin două arii veci-

ne şi prin emiterea de colaterale pentru straturile pe care le traversează; se proiectează pe ariile corticale motorii, premotorii şi limbice.

c) Aferenţele difuze îşi au originea, aproape exclusiv, în formaţia reticulată şi, prin colateralele emise, stabilesc sinapsa cu elementele celulare a tuturor straturilor corticale. Descărcările acestor aferente constituie cauza determinantă a activităţii de fond a cortexului cerebral şi interconexiunile orizontale, realizate prin colateralele emise, fac ca activitatea dintr-o zonă corticală să se resimtă şi în zonele vecine.

Neocortexul - izocortexul

Datele experimentale obţinute prin metoda extirpărilor parţiale, a stimulării electrice, a înregistrării potenţialelor evocate şi a neuronografiei, arată că pe neocortex se pot distinge arii receptoare, efectoare şi de asociaţie. Această împărţire are însă valoare relativă, deoarece nu există arii corticale pure receptoare, efectoare sau de asociaţie, iar funcţional, integrarea reacţiilor organismului se realizează cu participarea complexă a acestora.

Neocortexul receptor

Este format din totalitatea ariilor corticale în care îşi au proiecţia fibrele de conducere specifică senzitivo-senzoriale şi fiecare din acestea poartă numele sensibilităţii corespunzătoare. Stabilirea ariilor receptoare corticale s-a făcut prin metodele obişnuite de cercetare a activităţii corticale - stabilirea citoarhitectoniei, extirpărilor parţiale, stricninizării locale, anatomoclinică şi a potenţialelor evocate. Metoda potenţialelor evocate, folisită în ultimii 20 de ani, a permis delimitarea precisă a ariilor receptoare primare cunoscute cît şi identificarea de noi arii. Potenţialele evocate corticale, provocate prin stimularea fiziologică a receptorilor şi stimularea artificială a căilor de conducere într-un punct dat, şi înregistrate oscilografic în derivaţie superficială monopolară, se prezintă sub forma unei deflexiuni difazice a cărei latenţă este scurtă (fig. 147).

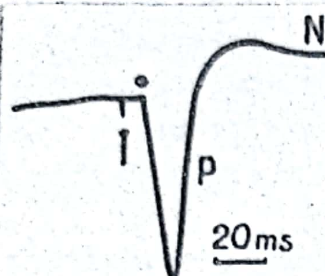


Fig. 147

Schema potenţialului evocat provocat prin stimularea labei anterioare controlaterale la maimuţă, Săgeată - momentul stimulării. P- deflexiunea pozitivă; N- deflexiunea negativă - mai mică ca amplitudine şi mai mare ca durată.

Ariile sensibilităţii somatice

Ariile corticale ale sensibilităţii somatice primesc impulsele nervoase provocate prin stimularea receptorilor cutanaţi şi a receptorilor profunzi. Stimularea receptorilor cutanaţi se produce prin contact - şi presiune - mecanoreceptori, prin cald şi rece - termoreceptori şi prin acţiuni nocive - nocireceptori. Receptorii profunzi se comportă ca mecanoreceptori - sînt stimulaţi prin tensiunea din muşchi şi fascii, prin întinderea tendoanelor şi ligamentelor şi prin mişcarea articulaţiilor - şi stau la baza kinesteziei: simţul ce permite aprecierea relativă a poziţiei segmentelor corpului în spaţiu şi deplasării acestora.

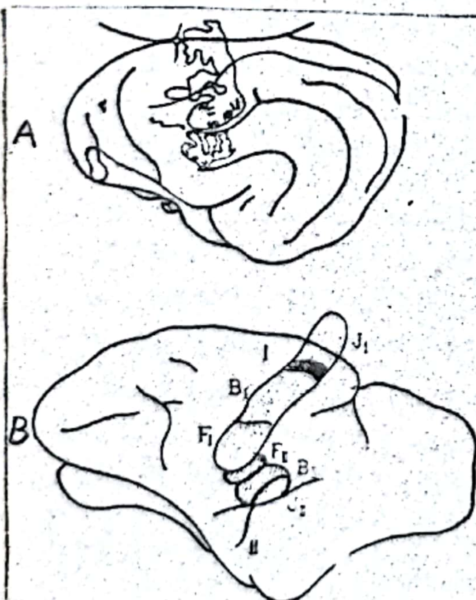


Fig. 148

Schema ariilor I şi II: A- la cîine şi B- la macacous. Punctat aria S_I-F_1- faţă, B_1 - braţ; Gl - gambă haşurat aria S_{II} F_{II} - faţă, B II - braţ, g II - gambă.
In negru aria sensibilităţii viscerale

Pe suprafaţa fiecărei emisfere cerebrale se pot identifica două zone de proiecţie a fibrelor somato-senzitive- una cla-

sică care corespunde cortexului parietal - şi alta, descrisă de către Adrian la pisică, în regiunea ectosilviană şi identificată ulterior la alte specii animale (fig. 148), inclusiv la om.

Aria somestezică I (S_I)

La om se găseşte în circumvoluţia parietală ascendentă şi corespunde ariilor 3, 1 şi 2 Brodmann. Fibrele aferente - de proiecţie - îşi au originea în nucleul lateral postero-ventral al talamusului.

Urmărirea oscilografică a potenţialelor evocate prin stimulare fiziologică - stimularea adecvată a receptorilor periferici - a permis să se stabilească organizarea somatotopică a acestei arii, importanţa reprezentărilor corticale senzitive a diferitelor regiuni ale corpului pe cortex şi gradul de corticalizare a sensibilităţii somatice exteroceptive şi proprioceptive.

Stimularea ariei S_I la om, în timpul intervenţiilor neurochirurgicale, produce senzaţii de furnicătură, de amorţeală, tactile, de presiune sau de mişcare, fără ca mişcarea să se producă; senzaţii analoage se constată şi la începutul accesului epileptic senzitiv; senzaţii termice şi dureroase se obţin mai rar.

Reprezentarea corticală somestezică a regiunilor corpului este contralaterală şi se prezintă într-o succesiune care corespunde originii metamerice a dermatoamelor şi nu cu succesiunea regiunilor corpului (fig. 149). Din acest punct de vedere la câine, pisică şi maimuţă se descriu 3 zone : a) superioară - corespunzătoare membrului inferior; b) mijlocie - corespunzătoare trunchiului şi membrului superior; c) inferioară - corespunzătoare regiunii capului. Aplicarea de stricnină pe puncte limitate, în fiecare din cele 3 zone, produce hiperestezia zonei respective dar nu şi difuzarea în zonele vecine;aplicarea de hîrtie de filtru îmbibată în soluţie de stricnină pe zona mijlocie produce hiperestezia întregului membru superior dar nu şi a membrului inferior. Aplicarea de stricnină determină de asemenea o hiperactivitate bioelectrică în întreaga zonă, dar nu şi în celelalte.

Hiperestezia regională, produsă prin stricninizarea cortexului somestezic, se manifestă la animal fie prin reflexul de scărpinare a regiunii hiperestezice fie prin muşcături asupra acesteia.

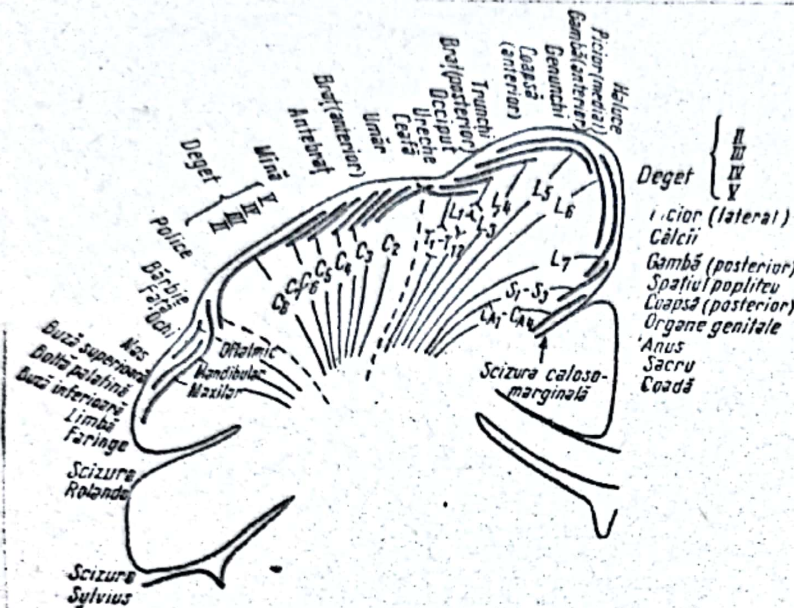


Fig. 149

Schema proiecției dermatoamelor și suprapunerii lor în parietala ascendentă la om.

Intinderea suprafeței de reprezentare corticală a diferitelor regiuni ale corpului este în raport cu densitatea structurilor receptoare la nivelul acestora - mai mare pentru extremitățile distale ale membrelor decît pentru cele proximale ; toracelui și abdomenului, în raport cu suprafața lor, le corespunde o mică parte din aria somestezică. Proporțional cu densitatea receptorilor întinderea de proiecție corticală cea mai mare o prezintă buzele și limba și apoi mîna (fig. 150).

Inregistrarea potențialelor evocate, cu ajutorul microelectrozilor, a permis să se stabilească că impulsele provocate prin solicitarea diferită a sensibilităților - tactilă, termică, proprioceptivă - ajung în neuroni corticali diferiți și că aferențele proprioceptice din flexori se găsesc în raporturi de inervație reciprocă cu aferențele din extensorii segmentului de membru corespunzător; contracția flexorilor produce potențiale rapide - cu latența mică - în grupul de neuroni proprioceptivi corticali corespunzători acestora cu suprimarea activității electrice în grupul de neuroni proprioceptivi ai extensorilor și invers.

La om, datele neuro-chirurgicale și anatomo-clinice concordă cu cele experimentale - obținute pe animalele de experiență.

Stimularea electrică punct cu punct a parietalei ascendente la om, în fazele preoperatorii neuro-chirurgicale, demonstrează

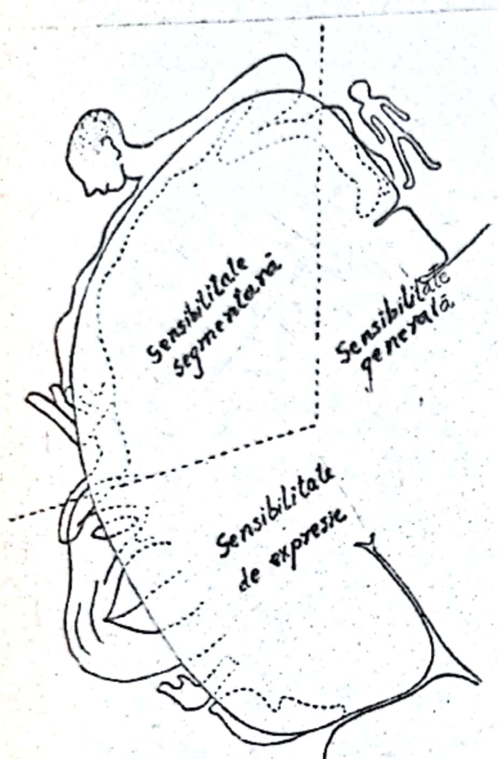


Fig. 150 - Schema ariilor somato-sensibile, importanța proiecțiilor mîinii, degetelor și feței.

corespondența contralaterală dintre zona periferică stimulată și reprezentarea corticală. Senzațiile produse prin stimulare sînt mai puțin precise - mai puțin discriminative decît cele produse prin stimulare fiziologică, prin stimularea receptorilor.

Leziunile distructive ale parietalei ascendente - tumori, traumatisme - și extirparea cortexului somestezic produc pierderea imediată și aproape completă a sensibilității jumătății contralaterale a corpului; la scurt interval de timp se restabilește parțial sensibilitatea dureroasă ; ulterior poate să revină parțial sensibilitatea la stimuli de presiune, tactili și termici. Nu se restabilește însă sensibilitatea discriminativă. Bolnavul percepe contactele, presiunea exercitată, recele și caldul, dar localizarea stimulului și diferențierea intensității de stimulare rămîn deficitare.

Aria somestezică II (S_{II})

Aria S_{II} prezintă aferențe de la ambele jumătăți ale corpului; reprezentarea somato-senzitivă în S_{II} este inversă decît în S_I; o parte din cercetători o consideră că ar fi prezentat punctul terminal al impulselor dureroase.

Stimularea ariei S_{II}, la om, produce senzații analoage celor obținute prin stimularea ariei S_I; în unele cazuri senzația este întovărășită de mișcări complexe - globale, care se manifestă la nivelul corespunzător apariției senzației. Senzațiile produse prin stimulare sînt mai puțin diferențiate și localizate decît cele produse prin stimularea ariei S.I. Pare să nu aibă rol în funcția discriminatorie senzitivă.

Rolul funcţional al ariei S II nu este încă complet precizat şi o serie de date experimentale sugerează ideia că ar putea să aibă funcţie senzitivo-motorie.

La om extirparea ariilor 5 şi 7 are ca efect imposibilitatea recunoaşterii obiectelor prin pipăit-astereognozie corticală.

Ariile vizuale

Aria vizuală se găseşte în cortexul occipital, la nivelul scizurii calcarine, corespunde ariei 17 Brodmann şi este cunoscută şi sub numele de aria striată. Este înconjurată de aria 18-peristriată - şi de aria 19-parastriată.

Fibrele aferente terminale de proiecţie vizuală îşi au originea în corpii genunchiaţi externi şi între topografia retiniană şi cea a ariei corticale vizuale este o corespondenţă perfectă (fig. 151). Cadranele superioare a retinei îşi au proiectate fibrele pe buza superioară a scizurii calcarine şi cadranele inferioare - pe buza inferioară a acesteia. Petei galbene retiniene îi corespunde o zonă de proiecţie mai întinsă, care este situată posterior faţă de precedentele - jumătatea posterioară a cortexului calcarin.



Fig. 151

Schema proiecţiei retinei pe scizura calcarină.

Partea superioară a retinei. Partea superioară a maculei.
Partea inferioară a retinei. Partea inferioară a maculei.

Prin stimularea de zone foarte limitate ale retinei şi

urmărirea potenţialelor evocate pe cortexul occipital s-a arătat că 1 mm de partea foveală a retinei este reprezentat prin aproximativ 16 mm de cortex, în timp ce părţile periferice a retinei sînt reprezentate prin aproximativ numai 1/6o din această valoare.

Fibrele aferente de proiecţie corticală sînt homolaterale pentru partea externă a retinei - cîmp retinian temporal - şi heterolaterale pentru partea internă a retinei - cîmp retinian nazal.

Stimularea ariei 17 la om produce senzaţii vizuale simple - de stele lucitoare, de puncte sau inele strălucitoare. Stimularea ariilor vecine ariei striate - ariilor 18 şi 19 Brodmann - produce imagini vizuale mai complexe - de obiecte, persoane, trăiri anterioare. Datele obţinute prin metoda stricninizării corticale locale şi a potenţialelor evocate confirmă proiecţia punct cu punct a retinei pe aria striată şi arată că aria 17 prezintă conexiuni cu ariile 18 şi 19, cu aria frontală 8 şi cu cortexul motor, cu care stabileşte legături funcţionale - senzorio-motorii.

La om lobectomia occipitală totală şi distrugerea bilaterală a scizurii calcarine produc cecitate vizuală totală.

Ariile auditive

La om se găsesc în partea superioară a primei circumvoluţii temporale şi corespunde ariilor 41 şi 42 Brodmann.

Stimularea diferitor puncte de pe cohlee şi urmărirea potenţialelor evocate pe cortexul auditiv au arătat că proiecţia receptorilor auditivi se face în puncte diferite - că sistemul auditiv prezintă o organizare topografică. La cîine şi pisică a fost pusă în evidenţă în cortexul auditiv şi o organizare tonotopică; stimularea sonoră cu frecvenţe diferite produce potenţiale evocate în puncte corticale diferite.

Stimularea electrică a ariei auditive a animalele de experienţă provoacă mişcări ale urechilor, analoage reacţiilor reflexe de investigaţie, iar la om - senzaţii auditive elementare - ţiuituri, foşnet, pocnituri - neînsoţite de reacţii motorii.

Distrugerea unilaterală a ariei 41 produce scăderea bilaterală a acuităţii auditive şi numai distrugerea bilaterală produce surditate, fapt ce se explică prin aceea că proiecţiile auditive sînt directe şi încrucişate.

Datele anatomo-clinice şi experimentale pe cîine, pisică şi maimuţă, la care s-au practicat leziuni întinse temporale, arată că surditatea corticală nu este totală, analoagă celei produse prin suprimarea bilaterală a cohleei. Se consideră că, în aceste condiţii, capacitatea discriminativă auditivă revine centrilor subcorticali, în principal corpului genunchiat mijlociu.

Strînse relaţii funcţionale cu ariile auditive prezintă şi aria 22 Brodmann; leziunea acesteia în emisferul dominant produce afazie receptivă.

Ariile gustative

Sînt situate la nivelul părţii inferioare a circumvoluţiei parietale ascendente - cortexului postcentral, în care ajung fibrele de proiecţie ale nucleului arcuat din talamus; se găsesc suprapuse sau în vecinătatea ariei somestezică corespunzătoare gurii, buzelor şi limbii. După alţi cercetători s-ar suprapune cu aria motorie masticatorie, situată în partea superioară a frontalei ascendente - circumvoluţiei precentrale.

Stimularea receptorilor gustativi prin aplicare de substanţe sapide pe limbă produce modificări ale electrocorticogramei în partea inferioară cortexului postcentral. Stimularea acesteia produce senzaţii gustative şi distrugerea - scăderea sensibilităţii gustative şi tactile a limbii.

Aria olfactivă

Aria receptoare olfactivă, spre deosebire de celelalte arii receptoare corticale, prezintă structură de tipul alocortexului - aparţine rinencefalului. Este formată din aria entorinală sau lobul piriform şi ariile septale ; prima este formată din cortexul uncus-ului şi a părţii anterioare a circumvoluţiei temporale 5 şi ultimile din aria paraolfactivă şi circunvoluţia corpului calos (fig.152). Prezintă conexiuni funcţionale cu structurile nervoase filogenetic vechi şi are rol important la speciile animale macrosmotice, în producerea reacţiilor comportamentale de apărare, alimentare şi sexuale (vezi sistemul limbic).

Ariile vegetative

Ariile vegetative corticale se suprapun celor ale sensibilității somatice, însă prezintă un grad de corticalizare mult mai redus decît acestea. Prezența lor a fost demonstrată atît experimental pe animale și om cît și prin fapte de observație clinică.

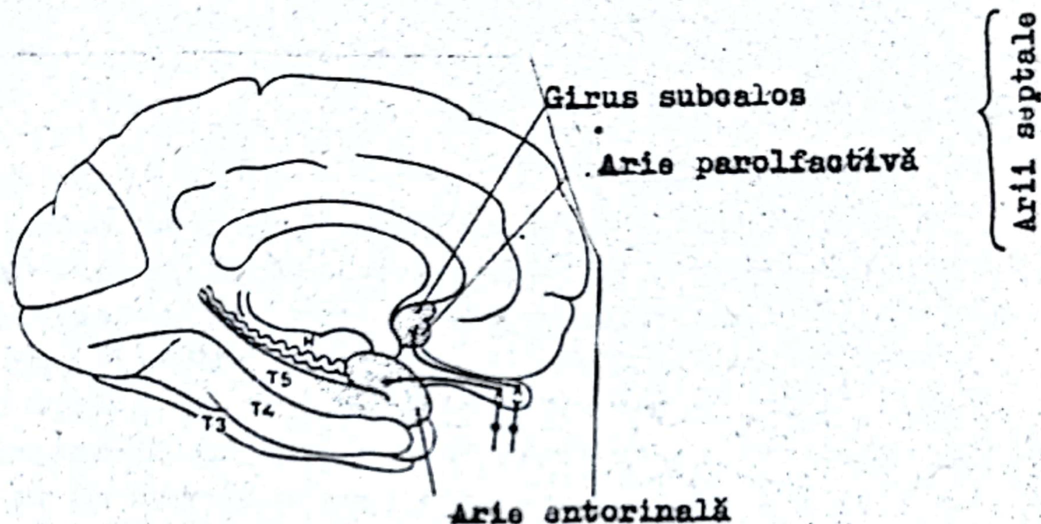


Fig. 152 - Schema ariilor olfactive

In ariile vegetative corticale ajung fibre ale sensibilității viscerale și pornesc eferențe ce stabilesc legătura cu centrii vegetativi subcorticali asupra cărora exercită atît acțiune de facilitare, cît și inhibitorie. Proiecția aferențelor simpatice se găsește în parietala ascendentă - ariile 3, 1, 2 - partea corespunzătoare sensibilității somatice a mîinii, cea a fibrelor vagale - în partea inferioară a ariilor somestezice, și a fibrelor parasimpatice sacrate corespunde proiecției fibrelor sacrate tactile.

Stimularea electrică a cortexului motor - ariile 4 și 6 - arată că la nivelul acestuia se găsesc puncte a căror stimulare produce reacții presoare - prin vasoconstricție și tahicardie ; la animalul - cîinele - în condiții de anestezie profundă prin stimularea acestor puncte reacția hipertensoare se transformă în hipotensoare.

Au fost obținute de asemenea mișcări respiratorii, retracția

şi dilatarea pupilei, secreţie lacrimală, salivară şi sudorală; contracţii gastrice şi intestinale, rectale, vezicale; reacţiile sînt dependente de gradul de anestezie şi în unele cazuri zonele facilitatoare corticale se suprapun cu cele inhibitorii. Anestezia locală a regiunii - prin aplicarea de cocaină - şi secţionarea tangenţială a cortexului determină suprimarea reacţiilor viscerale produse prin stimularea motoneuronilor somatici.

Ariile vegetative corticale se suprapun cu cele somatice şi, în general, reacţiile vegetative se produc în paralel cu cele somatice. Contracţia musculaturii somatice în timpul exerciţiilor fizice este întovărăşită de reacţii vasculare adecvate - vasoconstricţie la nivelul viscerelor abdominale şi vasodilataţie la nivelul membrelor ; stimularea centrului motor al limbii este întovărăşită de reacţie secretorie salivară, a centrilor masticatori este urmată de deglutiţie. Stimularea ariei 8, care produce devierea conjugată a ochilor, produce midriază şi a ariei 19, care provoacă mişcări de verticalitate a globilor oculari, produce mioză.

Cîinele şi pisica decorticate prezintă tulburări de termoreglare, mai ales în ceea ce priveşte reacţiile de luptă contra căldurii; fenomenul se explică şi prin perturbarea reacţiilor vasomotorii. Distrugerea cortexului frontal la cîine şi pisică produce vasodilataţie de partea opusă a corpului şi la maimuţă - vasoconstricţie; la hemiplegici se constată vasoconstricţie. La cîinele şi pisica cu cortexul frontal distrus reacţiile sudorale produse prin stimulare senzorială încetează să se mai manifeste.

Asupra tractusului digestiv cortexul exercită acţiune inhibitorie - consecutiv distrugerii cortexului frontal se produce contracţia spastică şi de durată a pilorului şi intensificarea peristaltismului intestinal. Are de asemenea rol în producerea erecţiei şi ejaculării cît şi în împiedecarea acestora.

Transmiterea impulselor corticale vegetative la organele efectoare se face prin intermediul centrilor hipotalamici şi fibre directe cortico-bulbo-spinale; fibrele eferente corticale vegetative urmează căile piramidale şi extrapiramidale.

Neocortexul efector

Este format din ariile corticale a căror stimulare electrică produce reacții efectoare - în principal contracții ale musculaturii scheletice. A fost considerat că este format din zone ale lobilor frontali și a fost împărțit într-o arie motorie primară, corespunzptoare circumvoluției frontale ascendente - ariei 4 Brodmann-și din arii secundare, reprezentate în principal prin aria 6 Brodmann - frontala premotorie. Aria motorie primară prezintă, spre deosebire de celelalte arii motorii, în stratul V celule piramidale mari Betz și contracțiile musculare produse prin stimularea sa sînt posibile numai în condițiile integrității piramidei bulbare. Considerîndu-se că eferențele celulelor Betz mari, caracteristice ariei motorii primare, formează în exclusivitate piramida bulbară aceasta a primit și numele de arie piramidală.

Datele experimentale actuale arată că neocortexul efector nu se limitează la lobul frontal - ariile 4 și 6 - și că piramidele bulbare nu sînt formate în exclusivitste din axoni ai celulelor mari Betz din frontala ascendentă. Numărul fibrelor din piramida bulbară este mult mai mare decît a celulelor mari Betz dinfrontala ascendentă; la om dintr-un milion de fibre, conținute într-o piramidă bulbară, numai aproximativ 35.000, care au diametru peste 10 µ, sînt, probabil, axoni ai celulelor mari Betz. Din totalul de 600.000 fibre nervoase mielinizate a unei piramide bulbare 80 % au diametru sub 5 µ și numai 6 % peste 10 µ; ori dat fiind faptul că viteza de conducere a impulselor este direct proporțională cu diametrul fibrelor rezultă că fasciculele piramidale constituie o cale de conducere lentă.

La maimuță ablația ariilor 4 și 6 Brodmann nu produce degenerarea integrală a fibrelor piramidei bulbare ; datele obținute prin metoda degenerescenței descendente arată că doar aproximativ 50 % din fibrele piramidale își au originea în lobul frontal și numai 25 % în aria 4. Degenerescența integrală a fibrelor piramidale se obține prin ablația concomitentă a cortexului frontal și parietal.

Electrofiziologic, prin urmărirea potențialelor antidromice la maimuță, s-a arătat că acestea se dispersează și difuzează în

lobii frontal și parietal și că propagarea lor se face cu viteze diferite; 2/3 din potențialele antidromice sînt rapide și aparțin ariei 4 iar restul de 1/3 sînt lente și se manifestă cu precădere în lobul parietal.

Cortexul motor se consideră că este format din ariile 4, 6 și 8 frontale, 5 și 7 parietale, 21 temporală și 19 occipitală. Citoarhitectonic aria 4 - primară - se diferențiază de celelalte - extrapiramidale - prin prezența în structura sa - stratul V - a celulelor piramidale mari Betz ; fiziologic ariile extrapiramidale sînt mai puțin excitabile - prezintă prag de excitație și durată de stimulare mai mare decît aria 4 - și reacțiile motorii, produse prin stimularea lor, se obțin numai în condiții de veghe și de anestezie superficială. Reacții motorii se obțin și prin faradizarea ariilor 3, 1 și 2 din parietala ascendentă dar acestea nu pot fi considerate ca arii motorii extrapiramidale, ci ca arii senzitivo-motorii.

<u>Aria 4 Brodmann - frontala ascendentă</u> - se găsește situată înaintea scizurii lui Rolando și este cunoscută și sub numele de aria precentrală sau rolandică ; citoarhitectonic prezintă, în stratul V, celule Betz mari

1. <u>Stimularea electrică a ariei 4</u> se face prin metoda monopolară și cu electrozi punctiformi și reacțiile produse sînt dependente de condițiile experimentale: anestezie,veghe,mod de stimulare.

a. <u>La maimuța în stare de anestezie profundă</u> stimularea ariei 4 produce contracții musculare izolate de partea opusă a corpului; topografia punctelor motorii din frontala ascendentă este analoagă celei a sensibilității somestezice, din parietala ascendentă: punctele motorii ale piciorului și membrului inferior se găsesc în partea superioară a frontalei ascendente, ale trunchiului și membrului superior în partea mijlocie și ale capului în partea inferioară. Intinderea suprafețelor corticale corespunzătoare diferitor grupe musculare este dependentă de rolul funcțional al acestora, de complexitate și finețea mișcărilor ce le execută ; policele, mîna, buzele și limba au reprezentare corticală incomparabil mai mare decît regiunea trunchiului, abdomenului și rădăcinii membrelor (fig. 153).

b. La maimuța în stare de veghe-neanesteziată - stimularea electrică a ariei 4 nu mai produce contracții musculare izolate, ci contracții coordonate a grupelor de mușchi agoniști și antagoniști, manifestate prin mișcări organizate, adaptate unui anumit scop - cu

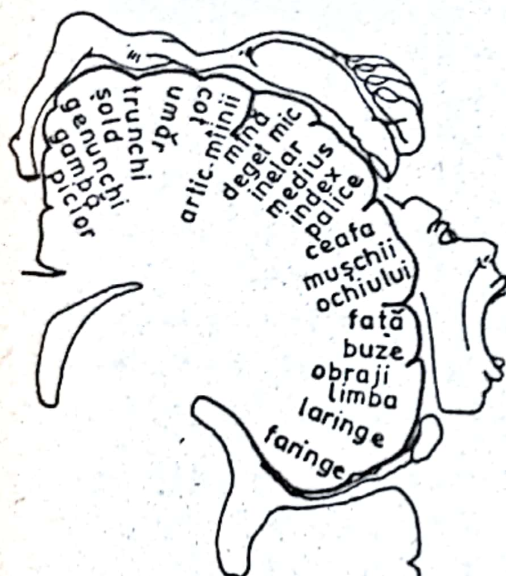


Fig.153

Schema poziției și întinderii reprezentării corticale motorii la om. Intinderea relativă a diferitor teritorii este dependentă de finețea și precizia mișcărilor executate.

caracter intențional; aceste reacții, în condiții experimentale analoage, nu sînt perfect identice - prezintă un anumit grad de instabilitate. Această modificare reacțională - instabilitate - se consideră că se datorește pe de o parte modificărilor de excitabilitate ale cortexului și pe de alta interferențelor cu diferite reacții reflexe - mai ales posturale.

c. Epilepsia corticală experimentală

Creșterea progresivă a intensității de stimulare electrică a unui punct al ariei motorii determină creșterea progresivă a amplitudinii de contracție și a numărului de mușchi intrați în contracție; prelungirea duratei de stimulare determină apariția de contracții convulsive - limitate și generalizate ; acestea apar în grupul muscular corespunzător zonei stimulate și, în final, cuprind întreaga musculatură a corpului; aceste manifestări constituie epilepsia corticală experimentală - epilepsia focală. Criza de epilepsie experimentală durează pînă la 2-3 minute, prezintă 2 faze - de contracție tonică și de contracție clonică, este întovărășită de

pierderea cunoştinţei şi încetează brusc. Difuzarea excitaţiei şi de partea opusă a corpului explică crizele de epilepsie jacksoniană provocate prin "spine iritative" ale regiunii motorii corticale.

d. Aria 4 devine inexcitabilă după stimulare prelungită, este sensibilă la hipoxie şi prezintă modificări de excitabilitate în funcţie de variaţiile pH-ului sanguin - creşte cînd acesta devine alcalin - în timpul alcalozei prin hiperventilaţie - şi scade în modificările către aciditate.

e. Reacţiile motorii produse prin stimularea ariei 4 se datoresc activării celulelor mari Betz, deoarece prin distrugerea termocauterizantă a straturilor cortexului cerebral, reacţiile încetează să se mai producă; la aplicarea locală de stricnină, după lezarea stratului V cortical - în care se găsesc celulele mari Betz.

Stimularea ariei 4 la om

Stimularea faradică a ariei 4, la subiecţi cu anestezie locală înaintea intervenţiilor neuro-chirurgicale, produce reacţii motorii analoage celor obţinute la maimuţă - mişcări de partea contralaterală şi de mică amplitudine. Reprezentarea corticală a diferitor teritorii musculare este aceeaşi ca la maimuţă, dar zonele corticale ale degetelor sînt mai întinse decît la ultima. Stimularea punctelor corticale corespunzătoare musculaturii feţei, faringelui, corzilor vocale şi mandibulei produce, în general, reacţii bilaterale. Stimularea părţii inferioare a frontalei ascendente produce mişcări ritmice şi coordonate a buzelor, limbei, mandibulei, laringelui şi faringelui.

2. Ablaţia ariei motorii 4

Ablaţia unilaterală a ariei motorii 4 - frontalei ascendente-produce tulburări motorii de partea opusă a corpului şi intensitatea acestora creşte în paralel cu gradul de corticalizare al reacţiilor.

a. La cîine şi pisică tulburările motorii sînt minime şi regresive - nu se constată hemiplegie propriu-zisă; postoperator, animalul, după un scurt interval de timp, merge, aleargă, sare şi

prezintă reacţii posturale quasi-normale. Totuşi animalul încetează să mai execute mişcări produse prin mecanisme reflex condiţionate. Prezintă de asemenea intensificarea reacţiilor reflexe medulare - prin suprimarea acţiunii inhibitorii corticale asupra centrilor medulari.

b. La primate, la care corticalizarea reacţiilor este superioară, ablaţia unilaterală produce pierderea totală a motilităţii de partea heterolaterală a corpului - hemiplegie contralaterală, cu abolirea reacţiilor reflexe. Recuperarea funcţională se face mai greu decît la cîine şi pisică şi este incompletă - animalul ajunge să se menţină în picioare, să se deplaseze şi să execute diferite mişcări, dar este incapabil să mai execute mişcări fine şi de precizie ale degetelor; preferă să apuce şi să ducă hrana la gură cu membrul anterior neafectat prin leziune. Reacţiile reflexe cutanate şi tendinoase reapar treptat; acestea iniţial sînt mai reduse ca amplitudine şi apoi devin exagerate.

Aria 6 Brodmann se deosebeşte citoarhitectonic de aria 4 prin absenţa celulelor Betz mari şi prin particularităţi proprii ale reacţiilor motorii produse de stimularea sa.

Stimularea ariei 6 - frontalei premotorii - produce două tipuri de mişcări: mişcări coordonate complexe - cu caracter postural sau ritmic - şi mişcări elementare. După practicarea unei incizii verticale la limita de separare cu aria 4 stimularea ariei 6 nu mai produce mişcări elementare, ci numai mişcări globale organizate. După secţionarea tangenţială ariei 6 prin stimularea sa se obţin numai mişcări elementare.Aceste date experimentale demonstrează că din aria 6 pornesc fibre cu dublă direcţie - unele care urmează calea piramidală şi altele - calea extrapiramidală.

Reacţiile motorii extrapiramidale care nu necesită trecerea prin aria 4 - sînt mişcări globale susţinute sau alternative - de flexie şi supinaţie - a membrelor,mişcări de rotire a trunchiului şi capului, mişcări de masticaţie, de deglutiţie şi de emitere a sunetelor.

Distrugerea ariei 6 la maimuţă, specie animală la care individualizarea acesteia este bine făcută, nu produce paralizie şi nici atrofie musculară, ci numai dificultăţi de coordonare a

mişcărilor obişnuite şi a celor cîştigate în timpul vieţii individuale - prin condiţionare. Tranzitoriu,animalele prezintă intensificarea tonusului muscular şi exagerarea reacţiilor reflexe tendinoase; prin regresare treptată, în final, animalul prezintă numai absenţa reacţiilor reflex condiţionate elaborate anterior intervenţiei.

La om excizia ariei 6 produce tulburări în executarea mişcărilor fine - executarea acestora devine dificilă.

Stimularea electrică a ariilor parietale 5 şi 7 şi temporală 21, cu excluderea ariei 4 Brodmann, produce mişcări de mică amplitudine - organizate şi susţinute - de partea contralaterală.

Stimularea ariei 8 - situată în partea mijlocie a lobului frontal, produce devierea conjugată a globilor oculari, de unde şi numele sau de arie oculo-cefalogiră.

Stimularea ariei 19 - produce mişcări de verticalitate a globilor oculari - arie oculo-cefalogiră occipitală - şi leziunile sale determină tulburări de urmărire voluntară vizuală a obiectelor.

Arii inhibitorii corticale - supresive

Stimularea unor arii corticale ar produce, de partea contralaterală, scăderea tonusului muscular şi ar inhiba mişcările în curs de desfăşurare. Astfel de rezultate au fost obţinute pe macacus în 1932 prin stimularea unei fîşii corticale situată la limita dintre ariile 4 şi 6. Ulterior, prin metoda stricninizării, au fost identificate şi alte zone inhibitorii; acestea se notează cu litera S (supresive) alături de cifra care indică aria - 4S, 8S, 19S etc. Existenţa unor astfel de arii supresive rămîne discutabilă dat fiind faptul că stricnina, puternic stimulent al neuronilor corticali, produce altfel de efecte - scăderea tonusului şi încetarea mişcărilor în desfăşurare de partea opusă a corpului. In prezent se admite existenţa doar a ariilor 4 S şi 19 S. Distrugerea ariei 4S, la maimuţă, produce de partea opusă hipertonia cu flexie a membrului anterior, cu extenzia membrului posterior şi exagerarea reacţiilor de susţinere.

Din datele experimentale prezentate rezultă că :

1. Aria 4 Brodmann - motorie primară - anatomic este piramidală şi funcţional are rol de prim ordin în producerea mişcărilor fine a extremităţilor.

2. Aria 6 Brodmann - premotorie - acţionează atît indirect - prin intermediul ariei 4 - cît şi direct prin căile extrapiramidale; împreună cu celelalte arii motorii extrapiramidale are rol în producerea mişcărilor organizate - de ansamblu, în contracţia coordonată a musculaturii, prin care se realizează mobilizarea articulaţiilor proximale.

3. In cadrul activităţii motorii globale a organismului cele două sisteme - piramidal şi extrapiramidal - se găsesc în raporturi de întregire reciprocă. Praxia-producerea unei mişcări intenţionale, realizarea unei acţiuni - are loc prin interacţiunea celor două sisteme : prin sistemul extrapiramidal se realizează mişcarea de ansamblu comandată - mobilizarea articulaţiilor proximale - şi prin sistemul piramidal - mobilizarea articulaţiilor distale în scopul atingerii ţintei propuse.

4. Ambele sisteme - piramidal şi extrapiramidal - au de asemenea rol în elaborarea şi producerea reacţiilor reflexe condiţionate motorii, în menţinerea tonusului muscular, producerea reacţiilor reflexe de postură şi a reacţiilor reflexe medulare exteroceptive şi nociceptive.

Date anatomo-clinice

Leziunile patologice ale cortexului motor se produc, cel mai frecvent, prin hemoragie şi tromboză vasculară. Tulburările funcţionale, produse prin leziuni patologice, concordă, în general, cu datele experimentale dar, în majoritatea cazurilor, sînt mai complexe, deoarece leziunile distructive nu sînt strict delimitate.

In funcţie de întinderea teritoriului cortical afectat, se manifestă prin hemiplegie sau monoplegie contralaterală. Hemiplegia corticală, obişnuit, prezintă simptomatologie polimorfă - este asociată şi cu alte tulburări - anestezie , afazie, hemianopsie, epilepsie.

In evoluţia sa se disting un stadiu de hemiplegie flască şi un studiu de hemiplegie spasmodică. In prima se constată abolirea sau scăderea motilităţii de partea contralaterală, scăderea

sau abolirea reacţiilor reflexe tendinoase şi cutanate şi semnul Babinscki pozitiv. Hemiplegia spasmodică se manifestă prin hipertonie cu paralizie, contractura membrului superior în flexie şi a membrului inferior în extensie. Reacţiile reflexe devin exagerate de partea opusă. Tulburările regresează pe încetul, recuperarea funcţională este mai importantă pentru membrul inferior - bolnavul poate să meargă şchiopătînd. Rămîn definitiv afectate mişcările extremităţii distale a membrului superior şi mai ales a degetelor; nu mai pot fi executate mişcări fine, precise cu mîna şi degetele, anterior învăţate.

In producerea mişcărilor îndemînatice - fine, izolate, diferenţiate - au rol şi în fibrele nervoase motorii care iau naştere în aria somato-senzitivă din parietala ascendentă. Unii cercetători apreciază că 25 % din fibrele tractului corticospinal şi extracortico-spinal îşi au originea în ariile somato-senzitive. De asemenea se consideră că în asocierea sistemului senzitiv cu cel motor ar avea rol aria somatică senzitivă secundară, ce se găseşte situată la nivelul extremităţii circumvoluţiei postcentrale.

La animale şi om, mişcările voluntare apar şi se dezvoltă în cursul vieţii individuale - se produc prin mecanisme reflex condiţionate. La om, în actul voluntar, intervine şi vorbirea,care se comportă ca un excitant puternic şi care are rol deosebit de important în procesul de învăţare a mişcărilor în general şi în mod deosebit a mişcărilor fine - mişcărilor de îndemînare.

Automatismul motor nu este o funcţie subcorticală, ci are o importantă componentă corticală, deoarece orice mişcare automată iniţial a prezentat caracter voluntar. Caracterul voluntar al mişcărilor automate rezultă şi din aceea că producerea lor se realizează cu participarea diferitor analizatori.

Cortexul de asociaţie

Este reprezentat prin ariile corticale a căror stimulare electrică nu produce reacţii elementare - motorii sau senzitive - şi a căror ablaţie nu este urmată de paralizie şi nici de anestezie senzitivo-senzorială. Se găseşte dispus între ariile corticale primare - receptoare şi efectoare - şi, funcţional, are rol impor-

tant în realizarea activităţilor de tip superior ale sistemului nervos. Este împărţit în mai multe arii şi fiecare dintre acestea prezintă în structura sa o bogată reţea de fibre nervoase multidirecţionale, prin care se stabilesc conexiuni între diferite arii corticale primare, ceea ce le imprimă caracterul de convergenţă polisenzorială.

Cunoştinţele asupra rolului funcţional a ariilor de asociaţie corticală se bazează pe datele anatomo-chimice - urmărirea afaziilor, agnoziilor, apraxiilor şi sindromului prefrontal, metoda stimulării şi ablaţiei nefiind adecvate unui astfel de studiu. Metodele electrofiziologice şi mai ales tehnica înregistrării potenţialelor evocate cu oscilograful catodic, folosită în ultimul timp, a permis obţinerea de noi şi preţioase date care determină modificări radicale în interpretarea funcţiei ariilor de asociaţie.

Bremer-1952, experimentînd pe preparatul "encefal izolat" -pisică cu secţiune medulară la nivel C_1 - a constatat că stimularea auditivă produce potenţiale evocate şi în aria vizuală, ceea ce demonstrează că specificitatea ariilor senzoriale nu este totală. Ulterior au fost puse în evidenţă şi alte arii corticale în care se produc potenţiale evocate ca manifestare a mesajelor nervoase de diferite origini senzoriale - vizuale, auditive, tactile.

Potenţialele evocate din ariile specifice, provocate prin stimulare senzorială specifică, poartă numele de potenţiale evocate primare şi cele produse, de aceeaşi stimulare, în alte arii decît cea specifică sînt cunoscute sub numele de potenţiale extraprimare; ultimile,fiind provocate de impulse conduse prin aferenţe de origine corticală, poartă şi numele de potenţiale asociative.

Stimularea senzitivă-senzorială - tactilă, vizuală, auditivă-produce potenţiale evocate primare rapide - cu latenţă mică - în aria specifică şi potenţiale evocate extraprimare tardive - cu latenţă mai mare, dispersate în alte arii şi aria primară. Anestezicele produc scăderea potenţialelor evocate extraprimare, ceea ce explică punerea lor tardivă în evidenţă şi pe encefalul izolat - în acest model experimental anestezia nu este necesară deoarece aferenţele medulare sînt secţionate. Cloraloza, anestezic de laborator,

nu numai că nu produce scăderea amplitudinii potențialelor evocate extraprimare, ci o exacerbează, ceea ce a permis identificarea potențialelor extraprimare pe electrocorticogramă (ECoG).

Datele experimentale obținute la pisică în stare de veghe - cu electrozi corticali implantați cronic - arată că, în aceste condiții, potențialele asociative sînt puternic influențate de starea de atenție; la animalul în stare de alertă, cu manifestări electrocorticografice accelerate, potențialele asociative dispar.

Potențialele evocate extraprimare se manifestă bilateral la stimulare unilaterală, prezintă latență mai mare decît potențialele primare și dispar la stimularea repetată - prin apariția fenomenului de oboseală. In condiții de stimulare repetată la intervale convenabile de timp, prin stimularea diferitor tipuri de receptori sau a unor puncte îndepărtate unul de altul, se constată fenomenele de ocluzie și facilitare, ceea ce demonstrează convergența impulselor de diferite origini pe același grup de neuroni. Prin folosirea de microelectrozi s-a demonstrat fenomenul de convergență la nivel de neuron și că aferențele unui neuron sînt diferite de ale neuronului vecin.

Cortexul prefrontal

Cortexul prefrontal sau orbito-frontal este reprezentat prin ariile 9,1o și 11 Brodmann, situate anterior față de ariile motorii 4,6 și 8 și prin cortexul circumvoluțiilor orbitare, care se prelungește pe fața inferioară a emisferelor pînă la extremitatea anterioară a corpului calos - ariile 12, 13, 14, 24, 44 și 47. Prezintă un mare număr de fibre de proiecție, de asociație și comisurale, datorită cărui fapt leziunile sale produc importante tulburări funcționale - de personalitate și de comportament.

Stimularea ariilor prefrontale la maimuță produce reacții vegetative - modificări respiratorii, vasomotorii, cardiace, tensionale și ale motilității gastro-intestinale. Stimularea capătului central al vagului produce potențiale evocate pe cortexul orbitar și a fibrelor vagale aparținînd pulmonilor - numai în aria 13.

Ablația bilaterală a lobului prefrontal la maimuța superioară - singura de la care datele pot fi transpuse la om - nu produce paralizie și nici anestezie, dar determină modificare de persona-

litate şi comportament. Animalul devine iniţial apatic şi inexpresiv; se deplasează puţin şi mişcările sale sînt lente. Ulterior, după cîteva săptămîni, se instalează o stare de hiperactivitate motorie - animalul se deplasează continuu dar fără nici un scop; poate prezenta accese de furie ; hipermotilitatea pare să fie dependentă de aria 13, care prezintă conexiuni cu hipotalamusul şi nucleul caudat ; lezarea ariei 14 poate produce accese de furie.

Ablaţia ariei 24 produce modificări de comportament - animalul nu se mai teme de om, nu mai prezintă manifestări afective faţă de celelalte maimuţe, pe care le tratează ca pe nişte obiecte - se aşează pe ele şi le calcă dacă sînt în calea sa - şi îşi pierde agresivitatea.

La om şi cimpanzeu ablaţia lobului frontal produce tulburări ale funcţiilor intelectuale, printre care mai ales a capacităţii de învăţare; scade atenţia şi uită repede.

Anatomo-clinic în tumorile, rănirile de război şi accidentele circulatorii ale lobilor frontali se constată tulburări de caracter, stări de euforie, manifestări joviale şi de fanfaronadă - şi tulburări comportamentale - pasivitate, manifestări puerile.

Neurochirurgical prin secţionarea fibrelor aferente şi eferente a regiunii prefrontale - lobotomie prefrontală - se produc importante tulburări de personalitate, modificări ale emotivităţii şi scăderea anxietăţii.

Cortexul orbito-frontal se consideră că are rol important în procesele de sinteză, de organizare şi seriere a actelor în timp - procese legate de funcţia de inteligenţă.

Eferenţe motorii corticale

Fibrele eferente ale cortexului motor formează sistemul piramidal, extrapiramidal, şi oculo-cefalogir.

Sistemul piramidal este format din fibre nervoase de origine corticală diferită prin care se stabileşte legătura cu nucleii nervilor motori cranieni şi cu centri nervoşi medulari; primele formează fascicolul geniculat şi ultimele - fascicolul cortico-spinal sau piramidal propriu-zis.

Fascicolul geniculat este format din eferenţe pornite din partea inferioară a frontalei ascendente, care ajunse la nivelul

protuberanţei, se împart în trei fascicole - masticator, facial, al marelui hipoglos ; se distribuie după încrucişare la centrii motori ai nervilor cranieni.

Fascicolul piramidal

Este format din fibre nervoase cu originea nu numai în ariile 4 şi 6 Brodmann deoarece degenerarea, în totalitate a fibrelor piramidei bulbare se produce numai în condiţiile ablaţiei şi a cortexului lobilor frontal şi parietal, de asemenea stimularea antidromică produce potenţiale evocate difuze şi cu viteze diferite de propagare în aria 4, cortexul frontal şi parietal.

Fibrele fasciculului piramidal în partea inferioară a bulbului în majoritatea lor, trec de partea opusă - în cordonul lateral al măduvii şi formează fascicolul piramidal încrucişat. Aproximativ 15 % din fibrele piramidale nu se încrucişează şi coboară în măduvă formînd fasciculul piramidal direct.

Fibrele fasciculului piramidal încrucişat fac sinapsă cu neuronii motori medulari fie direct, fie prin intermediul neuronilor intercalari.

Fibrele fasciculului piramidal direct au deosebită importanţă în procesele de recuperare funcţională în condiţiile lezării fasciculului piramidal încrucişat; fac sinapsă cu motoneuronii coarnelor anterioare prin intermediul neuronilor intercalari.

Sistemul extrapiramidal

Este format din fibrele nervoase cu originea în ariile motorii extrapiramidale; predomină fibrele ce pornesc din ariile 6-precentrală - şi 21 temporală,

Fibrele sistemului extrapiramidal, spre deosebire de a sistemului piramidal, nu stabilesc legături direct cu motoneuronii spinali, ci prin intermediul diferitor structuri subcorticale, cu funcţii reflexe diferite, structuri în care stabilesc sinapsă şi alte căi nervoase (fig. 154); eferenţele acestor structuri stabilesc sinapsă cu motoneuronii medulari - prin intermediul fasciculelor rubro-spinale, olivo-spinal, tecto-spinal şi reticulo-spinal.

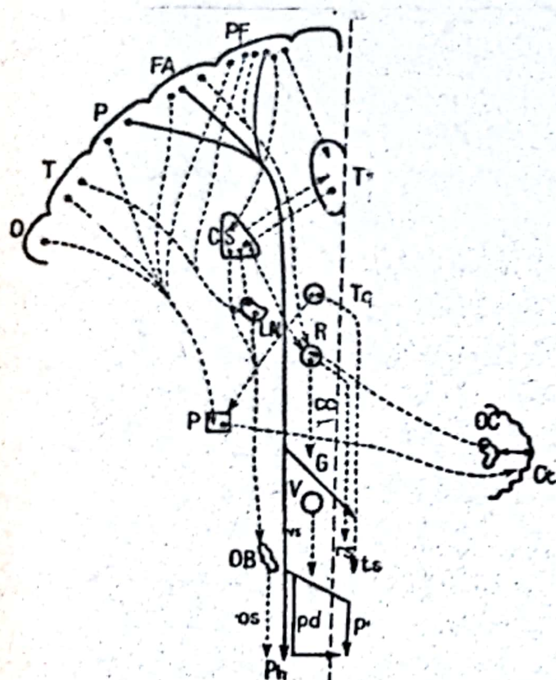


Fig. 154

Schema sistemului piramidal şi extrapiramidal, O, T, P., FA, PF - regiunile corticale: occipitală, temporală, parietală, frontală, ascendentă, prefrontală; Tc - tuberoul quadrigemen; T- talamus; Cs-corpi striaţi; LN-locus niger; R- nucleu roşu; P-nucleii punţii; C- cerebel; Oc-oliva cerebeloasă; V- nucleu vestibular; OB- oliva bulbară; co- fasc.central al calotei; ts- fasc.tectospinal; vs-fasc vestibulo-spinal; os-fasc.olivo-spinal; pi-pd,ph-piramidal încrucişat, direct,homolateral; G-fasc geniculat lateral.

CORPII STRIATI

Corpii striaţi sînt formaţi din nucleul caudat şi lenticular, situaţi în substanţa albă dintre cortex şi talamus; nucleul lenticular se împarte în putamen şi globus palidus, care sînt separaţi printr-o lamă subţire de substanţă albă. La păsări şi mamiferele inferioare,la care cortexul cerebral este mai puţin dezvoltat, corpii striaţi asigură, din punct de vedere funcţional, producerea mişcărilor celor mai complexe, deci gradul cel mai înalt de integrare motorie - la păsări mişcările de zbor.

La mamiferele superioare integrarea complexă a activităţii motorii este preluată de către cortexul cerebral. La mamiferele inferioare - cîine, pisică - mişcările de mers continuă să se producă după decorticare dacă se păstrează corpii striaţi, în timp ce la primate, în condiţii analoage, comportamentul motor este absent şi distrugerea suplimentară a corpilor striaţi nu modifică situaţia.

Filogenetic, histologic şi fiziologic corpii striaţi se împart în neostriat - reprezentat prin nucleul caudat şi putamen - şi paleostriat - reprezentat prin globus palidus sau pallidum.

Conexiunile corpilor striaţi

Aferenţe

Neostriatul primeşte aferente din ariile corticale 4,6,8 şi 4S, din talamus şi nucleii suboptostriaţi-locus niger (fig 155).

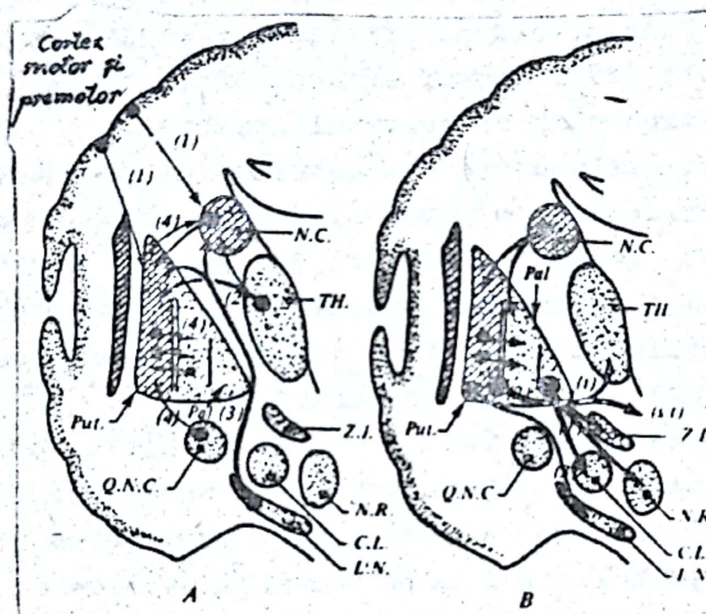


Fig. 155 - Conexiunilor corpilor striaţi A-aferente şi B-eferente. NC-nucleu caudat; QNC-coada nucleului caudat; Put.-putamen; Pal.-Pallidum; Th.-talamus; Zi-zona incertă; NR-nucleu roşu; CL-corpul Luys; LN-locus niger.

Aferenţele suboptostriate sînt dopaminergice şi au, probabil, mare importanţă funcţională în bucla strio-nigro-striată, care îşi exercită acţiunea asupra tonusului muscular şi a contracţiilor voluntare.

Paleostriatul primeşte aferenţe din putamen, talamus şi paleocerebel.

Eferenţe

Neostriatul prezintă eferenţe, pornite din putamen, care

stabilesc sinapsă cu nucleii suboptostriaţi - locus niger - şi în talamus. Eferenţele, din nucleul caudat şi putamen, pentru cortexul cerebral nu sînt unanim recunoscute.

<u>Paleostriatul</u> prezintă eferenţe ce stabilesc sinapsă în nucleii suboptostriaţi - locus niger, corpul Luys, zona incertă, FR, nucleul roşu - şi în talamus (fig. 155).

<u>Datele experimentale</u>

<u>Leziunile întinse</u> ale corpilor striaţi la cîine şi maimuţă produc o scădere de mică importanţă a motilităţii şi o uşoară rigiditate. Dacă concomitent se practică şi excizia ariei 6 rigiditatea devine mult mai intensă, ceea ce arată că corpii striaţi prezintă funcţie sinergică cu cortexul cerebral.

Leziunile unilaterale a neostriatului produc hipertonie de extensie contralaterală - gîtul şi trunchiul încovoiate cu concavitatea către partea leziunii, mişcări de manej cu direcţia către partea afectată şi corectarea posturală tardivă a labelor contralaterale. Tulburările sînt analoage celor produse de hemidecorticare dar se manifestă mai intens şi au durată mare.

Distrugerea strict focală unilaterală a paleostriatului nu produce rigiditate, ci din contra reducerea acesteia dacă preexistă prin leziuni ale neostriatului. Corectarea posturală deficitară produsă prin lezarea neostriatelui se accentuează prin lezarea şi a paleostriatului : maimuţa nu corectează poziţia incomodă şi neobişnuită a labei, imprimată de experimentator; animalul devine pasiv şi acinetic.

<u>Stimularea corpilor striaţi</u> la animalele anesteziate nu produce reacţii de răspuns decît dacă concomitent are loc o activitate motorie provocată prin stimulare corticală sau subcorticală. In aceste condiţii stimularea neostriatului produce inhibarea mişcărilor fazice şi stimularea paleostriatului - transformarea mişcării fazice într-o activitate tonică particulară, cunoscută sub numele de plasticitate; stimularea paleostriatului în timpul efectuării unei mişcări de extenzie a membrului, produce oprirea şi menţinerea acestuia în extensie parţială; această manifestare nu are nimic comun cu rigiditatea. Stimularea neostriatului influenţează criza epileptică produsă prin stimulare corticală - suprimă compo-

menta fazică motorie şi fixează componenta tonică, imprimînd corpului o atitudine plastică.

Electrofiziologic stimularea neostriatului produce scăderea undelor alfa pe ECoG - imprimînd pe trasee aspectul unei reacţii de oprire ; modificările traseelor ECoG se produc concomitent cu încetarea mişcărilor spontane sau provocate,. Stimularea paleostriatului nu produce modificări ale ECoG.

Stimularea neostriatului produce abolirea potenţialelor evocate extraprimare - din ariile de asociaţie, produse prin stimulare cutanată, dar nu influenţează potenţialele evocate primare - din aria somestezică.

Stricnimizarea cortexului frontal produce intensificarea activităţii electrice de repaus a nucleului caudat şi putamen.

Date anatomo-clinice

Tulburările funcţionale produse la om de leziunile corpilor striaţi sînt mai uşor de urmărit decît cele experimentale de la animale, dar datorită caracterului difuz al leziunilor nu se pot stabili localizări funcţionale precise.

Leziunile corpilor striaţi la om produc diskinezii,care, din punct de vedere a manifestărilor, pot fi împărţite în 2 grupe, cunoscute sub numele de coreo-atetoză şi boala lui Parkinson.

Atetoza constă într-un grup de mişcări involuntare, care sînt mai accentuate la nivelul membrelor superioare şi al feţii; mişcările membrelor se manifestă continuu, sînt lente şi sinuoase, analoage celor din dansurile orientale. Acestea pot deveni însă neregulate, scurte, bruşte şi de amplitudine mare - de tip coreic (Khoreia = dans).

Diskinezia coreo-atetozică constă într-un complex de mişcări de tip coreic şi atetozic, care se caracterizează prin aceea că sînt involuntare, necontrolabile şi se exagerează în timpul emoţiilor şi eforturilor posturale. In leziunile corpilor striaţi nu se produce rigiditate musculară şi tonusul muscular poate fi uşor scăzut.

Coreo-atetoza se produce, în general, prin leziuni întinse ale nucleului caudat şi putamen;uneori se constată şi leziuni ale nucleului latero-ventral talamic.

Coreo-atetoza a fost obţinută experimental prin leziuni ale nucleului caudat şi datele obţinute fac să se considere că tulburările de motilitate a bolnavilor se datoresc întreruperii căilor inhibitorii pornite din aria 4 S la talamus prin intermediul nucleului caudat; prin blocarea circuitului talamo-cortical aria cortico-motorie ar fi lipsită de influenţa modelatoare a aferentelor de la nucleii subcorticali.

Boala lui Parkinson - paralizia agitantă

Se produce prin leziuni ale paleostriatului şi ale locus niger şi se caracterizează prin : hipertonie, akinezie şi tremurături.

Hipertonia se manifestă, în principal, la nivelul musculaturii de la baza membrelor, dar prinde şi celelalte grupe musculare. In cazurile avansate hipertonia devine atît de puternică încît bolnavul poate fi mutat ca o statuie. Reacţiile reflexe tendinoase se obţin din ce în ce mai greu.

Akinezia se manifestă prin tulburări ale mişcărilor fine ale degetelor, tulburări de vorbire şi inexpresivitatea feţei. Mişcările voluntare şi vorbirea devin lente, articularea cuvintelor este defectuoasă; reflexele tendinoase se pun în evidenţă din ce în ce mai greu datorită intensificării rigidităţii.

Tremurătura se produce prin contracţii ritmice a unuia sau mai multe grupe de muşchi antagoniste şi se observă, mai ales, la nivelul degetelor, buzelor şi limbii, se poate manifesta şi prin mişcări de pronaţie-supinaţie. Mişcările au frecvenţa de aproximativ 6/sec, încetează în timpul somnului şi se intensifică în timpul emoţiilor; intensificarea din timpul emoţiilor se produce sub acţiunea stimulatoare a adrenalinei, secretată în exces de către medulosuprarenală, exercitate asupra F.R. mezencefalice ascendente; nu se intensifică în timpul mişcărilor intenţionale, ceea ce o deosebeşte de tremurătura din sindromul cerebelos.

Tremurătura parkinsoniană nu a putut fi obţinută experimental prin leziuni ale paleostriatului la animale ci numai prin leziuni ale formaţiei reticulate, încît manifestările sale din paralizia agitantă s-ar putea să se datorească leziunilor degenerative ale FR şi conexiunilor sale ascendente. Administrarea de clorpromazină, care produce inhibarea FR, reduce hipertonia musculară

din parkinsonism. Leziuni ale paleostriatului pot fi observate şi în boala hemolitică a nou-născut - produsă prin incompatibilitatea de Rh; în caz de supravieţuire, copilul prezintă rigiditate şi manifestări coreo-atetozice, care, adeseori, sînt întovărăşite debilitate mintală.

<u>Nucleii extrapiramidali subopostriaţi</u> se găsesc intercalaţi în căile extrapiramidale şi sînt reprezentaţi prin zona incertă, corpul Luys, locus niger şi nucleul roşu. Primesc aferente corticale, talamice, striate şi cerebeloase şi din ei pornesc căile rubro-olivo-spinale. Experimental şi patologic leziunile acestora reproduc diskineziile produse de leziunile corpilor striaţi.

In leziunile corpului Luys, la om, se constată crize spontane de mişcări de ansamblu necoordonate de partea contralaterală-hemibalism. Mişcările sînt de origine corticală şi dată fiind gravitatea bolii s-a propus excizia ariei 6 sau secţionarea fibrelor pornite din aceasta la aria 4.

Leziunile lui locus niger la pisică produc manifestări analoage celor din boala lui Parkinson - tremurătura de repaus cu frecvenţă joasă, atitudinea rigidă a corpului şi inexpresivitatea feţii. Intreruperea căii nigro-striate produce dispariţia dopaminei din striatul homolateral şi în boala lui Parkinson este caracteristică scăderea dopaminei în corpii striaţi. In leziunile patologice la om a lui locus niger se constată tremurătura tipică parkinsoniană, care dispare după excizia ariei 6.

Nucleul roşu prin partea sa magnocelulară (paleorubrum) are rol în reglarea tonusului muscular (vezi rigiditatea de decerebrare) şi prin partea sa parvocelulară (neorubrum) controlează motricitatea automatică şi voluntară.

Experimental la maimuţă şi patologic la om, leziuni ale nucleului roşu produc tremurătura statică şi mişcări coreo-atetozice de partea opusă a corpului.

<u>Alocortexul - cortexul vechi</u>

Se găseşte la nivelul hilului emisferelor cerebrale şi reprezintă numai 1/12 din suprafaţa emisferelor cerebrale. Primeşte aferenţe ale sensibilităţii olfactive, ceea ce a făcut că se considere că are rol numai în olfacţie de unde şi numele de rinencefal.

In dezvoltarea filogenetică însă, mai ales la mamifere, deci în paralel cu dezvoltarea neocortexului, deşi suprafaţa sa scade, prin conexiunile ce le stabileşte cu nucleii corticali, sfera sa de activitate se lărgeşte - participă în coordonarea reacţiilor vegetative şi de comportament. Pe baza acestor considerente termenul de rinencefal tinde să fie înlocuit prin termenul de sistem limbic.

SISTEMUL LIMBIC

Sistemul limbic, cunoscut şi sub numele de creier visceral, este format din zona de substanţă cenuşie din jurul hilului emisferelor cerebrale, dispusă sub formă de inel-limbă - şi nucleii subcorticali cu care aceasta stabileşte conexiuni.

Zona de substanţă cenuşie corticală este formată din două inele concentrice, separate prin scizura hipocampului; inelul intern prezintă citoarhitectonie caracteristică alocortexului, anatomic este reprezentat prin hipocampul propriu-zis sau cornul lui Ammon şi funcţional are rol principal în olfacţie; inelul extern are structură analoagă mezocortexului şi este format din girus cinguli şi circumvoluţia hipocampului - girus hipocampi, care în partea sa anterioară formează uncusul.

Dintre structurile subcorticale ale sistemului limbic cele mai importante sînt nucleul amigdalian - amigdala - şi nucleii septali.

Sistemul limbic prezintă numeroase conexiuni cu structurile nervoase de vecinătate - talamus, hipotalamus, FR şi neocortex.

Aferenţele sale sînt de origine senzorială, corticală, hipotalamică şi reticulară. Eferenţele merg în hipotalamus anterior, în nucleii motori - somatici şi vegetativi - ai trunchiului cerebral şi măduvii spinării şi în neocortexul de vecinătate.

Funcţiile sistemului limbic

Datele experimentale, obţinute prin lezarea şi stimularea structurilor componente ale sistemului şi datele de electrofiziologie arată că sistemul limbic are rol în producerea reacţiilor complexe somatice şi vegetative, care în ansamblu desfăşurării lor constituie acte comportamentale de prim ordin şi cu caracter afectiv. Are de asemenea rol în menţinerea stării de veghe şi de somn.

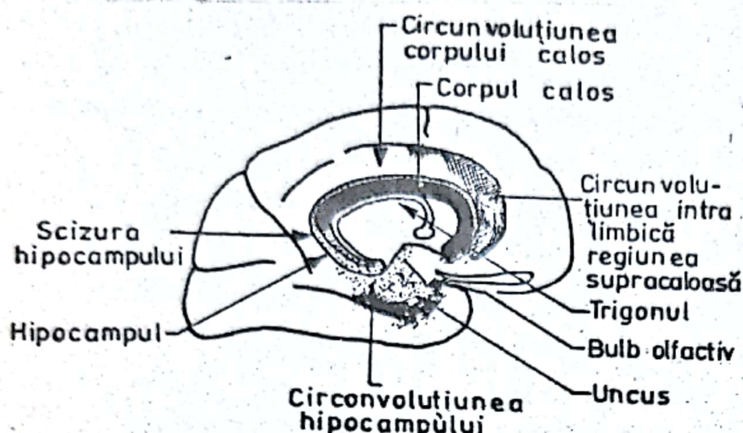


Fig. 156

Schema sistemului limbic la om.
Aferenţele spino-talamice şi interoceptive trec prin hipotalamus, din care pot ajunge în sistemul limbic fie direct fie prin intermediul talamusului.

<u>La animalul anesteziat</u> stimularea ariilor corticale ale sistemului limbic produce, în funcţie de gradul de anestezie, intensificarea sau scăderea reacţiilor de tip simpatic şi parasimpatic; creşterea sau scăderea presiunii sanguine, midriază, inhibarea motilităţii gastrice şi intensificarea sau reducerea mişcărilor respiratorii. Reacţiile motorii somatice prezintă de asemenea caracter bivalent - sînt inhibate sau exacerbate ; în condiţii de anestezie profundă stimularea produce scăderea tonusului muscular şi a reacţiilor reflexe tendinoase ; în anestezia superficială stimularea produce contracţii musculare clonice.

<u>La animalul neanesteziat</u> - pisică şi maimuţă - stimularea nucleului amigdalian, prin electrozi implantaţi cronic, produce contracţii musculare organizate, caracteristice reacţiilor de apărare - de fugă, teamă, furie şi agresivitae, care sînt însoţite de reacţii vegetative - tahicardie, hipertensiune, zburlirea părului, salivaţie şi ţipete caracteristice. Stimularea hipocampului produce imobilizarea animalului, atitudine de înţepenire neliniște şi emiterea de sunete cu caracter de suferinţă.

<u>Distrugerea - bilaterală a sistemului limbic</u>,deşi nu poate fi realizată în condiţii optime, dă indicaţii că în absenţa acestuia apar modificări comportamentale privind sexualitatea şi agresivitatea.

<u>Indepărtarea amigdalei</u> şi a cortexului de vecinătate - la pisică şi maimuţă - produce hipersexualitate şi dereglarea com-

portamentului sexual - lipsa diferenţierii de sex şi specie ; această deregrale - hipersexualitatea şi dereglarea de comportament sexual - demonstrează rolul structurilor nervoase în producerea instinctului sexual şi într-un cadru mai larg, acţiunea de control a cortexului cerebral asupra reacţiilor instinctive. Din aceste date rezultă de asemenea că comportamentul sexual nu este numai de natură hormonală - injectarea de hormoni la animalele normale nu produce manifestări de hipersexualitate comparabile celor obţinute prin lezarea sistemului limbic. Efectele castrării la animalele cu sistemul amigdalian distrus sînt totuşi mai reduse decît la martori ceea ce demonstrează că comportamentul sexual normal este sub control neuro-endocrin.

Leziunile distructive ale cortexului limbic - girus cinguli şi nucleii amigdalieni - produc dispariţia reacţiilor de agresivitate dintre diferitele specii: cîine - pisică, pisică-şoarece, şobolan-şoarece. 15-20 % din şobolanii albi de laborator sînt agresivi faţă de şoarecii introduşi în aceeaşi cuşcă şi îi omoară, indiferent de necesitatea alimentară. Distrugerea bilaterală a amigdalei la aceste animale produce dispariţia completă şi definitivă a agresivităţii faţă de şoareci.

Datele experimentale prezentate arată că sistemul limbic participă în organizarea actelor comportamentale complexe şi le imprimă acestora caracterul de afectiv.

REFLEXELE CONDITIONATE

Reflexele se împart în două mari grupe - reflexe înăscute şi reflexe dobîndite.

Reflexele înăscute - absolute, necondiţionate - sînt ereditare, constante şi prezintă caracter de specie; au rol esenţial în producerea reacţiilor organismului, dar singure sînt incapabile să asigure adaptarea organismului la condiţiile de mediu.

Reflexele dobîndite sau condiţionate apar şi se dezvoltă în cursul vieţii individuale a animalului şi omului, sînt instabile şi pentru formarea lor sînt necesare anumite condiţii ; sînt foarte numeroase şi în totalitatea lor constituie experienţa personală a individului ; reprezintă tipul cel mai simplu şi cu caracter general de învăţare.

Elaborarea reflexelor condiționate

Condiționarea clasică, fundamentată de către I.P.Pavlov și școala sa, constă în asocierea unui excitant indiferent pentru o anumită reacție cu excitantul fundamental - necondiționat - al reacției date; excitanții sonori și luminoși sînt indiferenți pentru secreția salivară - nu provoacă reacție secretorie salivară, în timp ce hrana introdusă în gură se comportă ca excitant fundamental - provoacă reacția secretorie salivară. Prin asocierea repetată a excitantului indiferent - sonor sau luminos - cu excitantul fundamental - hrana - se constată că primii devin capabili să provoace reacția secretorie salivară - excitantul indiferent s-a transformat, prin asociere cu excitantul fundamental, în excitant condiționat; acțiunea excitantului fundamental în cadrul asocierii pentru elaborarea reflexelor - condiționate este cunoscută și sub numele de întărire. Excitant-stimul - condiționat poate deveni orice agent extern sau intern, care este capabil să producă stimularea unui sistem receptor. Creșterea concentrației CO_2 în sînge produce, prin stimularea centrului respirator bulbar, modificări respiratorii; un sunet asociat cu inhalarea unui amestec gazos în care concentrația CO_2 este crescută produce, după un număr de repetări, modificări respiratorii - în absența creșterii concentrației de CO_2 în sînge. Excitantul devenit condiționat, prin întărire poate fi folosit pentru elaborarea de noi reflexe condiționate - prin asociere cu un excitant indiferent ; reflexele condiționate formate prin asocierea de excitanți indiferenți cu excitanți condiționați - de al doilea și al treilea ordin - formează grupa reflexelor condiționate de ordin superior. Corespondența în timp a activării diferitor tipuri de receptori prin stimuli adecvați - indiferenți și fundamentali - oferă posibilitatea nelimitată a formării de reflexe condiționate - somatice și vegetative - și arată importanța acestora în integrarea nervoasă, în adaptarea organismului la condițiile de mediu și în comportamentul individual. Reflexele condiționate interoceptive se formează mai greu dar odată formate sînt mai persistente în timp.

Condițiile de elaborare a reflexelor condiționate

1. In cadrul asocierii celor doi stimuli, stimulul indiferent este necesar să preceadă, cu cîteva secunde, stimulul fun-

damental, condiţie în care primul devine semnal pentru al doilea.

2. Animalul să fie în stare de veghe, în condiţii de perfectă sănătate şi asupra sa să nu-şi exercite acţiunea nici un alt stimul, care să pună în stare de activitate şi un alt centru cortical. Pentru realizarea acestui deziderat experimental, I.P. Pavlov a folosit camere speciale, izolate fonic- turnurile tăcerii; experimentatorul urmăreşte şi înregistrează reacţiile fără să poată fi observat de animal - dintr-o cameră vecină.

3. Stingerea reacţiilor de investigaţie a animalului faţă de ambianţa experimentală şi stimulul indiferent propus pentru condiţionare.

Elaborarea reflexelor condiţionate se face mai uşor la animalele tinere şi în condiţiile excitabilităţii crescute a centrului reflex activat prin stimulul fundamental; - reflexul condiţionat salivar se elaborează mai uşor la animalele flămînde.

Desfăşurarea elaborării reflexelor condiţionate

Elaborarea reflexelor condiţionate se face treptat şi poate fi împărţită în trei faze : de generalizare, de consolidare şi de diferenţiere; în cadrul elaborării reflexului condiţionat salivar la un sunet cele trei faze se manifestă : a) generalizarea prin declanşarea secreţiei salivare şi de către alte sunete decît cel propus pentru condiţionare şi întărit, latenţă mare şi număr redus de picături de salivă; b) consolidarea prin creşterea cantităţii de salivă secretată, şi latenţa mai redusă; c) diferenţierea - reacţia secretorie salivare se produce numai la sunetul întărit şi nu şi la sunetele cu număr de vibraţii apropiate.

Electroencefalografic - se constată modificări importante ale traseelor, care în condiţiile condiţionării unui sunet, schematic sînt următoarele :

a) In perioada de timp corespunzătoare stingerii reacţiei reflexe de investigaţie - la sunetul propus pentru condiţionare, acesta provoacă potenţiale evocate în aria auditivă şi desincronizare corticală generalizată.

b) In perioada de asociere a sunetului cu hrana iniţial se produce reducerea desincronizării generale şi apoi, premergător apariţiei primelor reacţii secretorii condiţionate, intensificarea desincronizării.

c) In perioada de diferenţiere are loc limitarea treptată a desincronizării şi reducerea acesteea la aria corespunzătoare sunetului condiţionat - se produce potenţialul evocat condiţionat.

Inhibiţia corticală

După I.P.Pavlov procesele fundamentale pe care se bazează întreaga activitate a sistemului nervos, inclusiv a cortexului cerebral, sînt excitaţia şi inhibiţia. Inhibiţia ca şi excitaţia este un proces celular activ, prezintă grade diferite de intensitate şi a fost împărţită în inhibiţie externă şi internă.

Inhibiţia externă a reflexelor condiţionate se produce sub acţiunea unui agent extern, care determină apariţia unui focar supraadăugat de excitaţie corticală şi care se manifestă printr-o altă reacţie reflexă. In timpul secreţiei salivare reflex-condiţionate zgomotul făcut de închiderea unei uşi, aprinderea unui bec etc. produc scăderea sau încetarea reacţiei secretorii salivare. Stimulul extern survenit a provocat un focar supraadăugat de activare corticală şi a determinat reacţia de investigaţie.

Inhibiţia internă, spre deosebire de inhibiţia externă, se instalează lent, necesită condiţii speciale de dezvoltare şi se împarte în inhibiţie prin stingere, de diferenţiere, de întîrziere şi condiţionată.

Inhibiţia prin stingere - extincţia-survine prin folosirea repetată a excitantului condiţionat fără întărire; în absenţa întăririi excitantul condiţionat pozitiv se transformă în exitant condiţionat negativ.

Inhibiţia de diferenţiere se dezvoltă prin limitarea treptată a procesului de generalizare a excitaţiei. In cazul unui reflex condiţionat salivar la un sunet cu 1000 c/s reacţia secretorie se produce şi la sunetele de 1100 şi 900 c/s. Dacă sunetul de 1000 c/s este întărit şi cele 1100 şi 9000/s se aplică fără întărire se ajunge ca reacţia să se producă numai la primul şi să lipsească la sunetul cu 950 c/s şi 1050 c/s. Sunetul de 1000 c/s întărit provoacă în cortex un proces de excitaţie şi cele de 1100 şi 900 c/s - procese de focare de inhibiţie.

Inhibiţia condiţionată - se dezvoltă prin folosirea unui cuplu de excitanţi, dintre care unul condiţionat - aprinderea unui

bec - şi altul indiferent - o sonerie ; prin folosirea cu întărire a aprinderii becului se produce reacţia secretorie salivară şi prin folosirea repetată fără întărire a cuplului lumină- sonerie reacţia secretorie salivară încetează să se mai producă - la aceasta inhibiţie reflex-condiţionată.

<u>Inhibiţia prin întîrziere</u> se dezvoltă în condiţiile alungirii intervalului de timp care separă acţiunea stimulului fundamental-întărirea-de stimulul condiţionat. Reacţia reflex condiţionată în aceste condiţii nu se mai produce la începutul ci către sfîrşitul aplicării stimulului condiţionat - înainte de aplicarea (întîrziată) a stimulului fundamental - înainte de întărire. Inhibiţia prin întîrziere poate provoca starea de somn. Electrofiziologic la nivelul ariei corticale condiţionate se produce înlocuirea reacţiei de oprire şi a potenţialului evocat condiţionat cu unde lente ritmice, care cuprind întreg cortexul cerebral.

Electroencefalografic inhibiţia externă se manifestă printr-o desincronizare difuză - generală - şi suprimarea potenţialului evocat condiţionat, iar inhibiţia internă prin modificări proprii fiecărei forme; în extincţie se produce reducerea treptată a manifestărilor electrice condiţionate şi în diferenţiere - limitarea şi focalizarea desincronizării.

<u>Inhibiţia supraliminară sau de protecţie</u> survine în condiţiile intensităţii crescute a excitantului condiţionat, folosirii concomitente a doi stimuli condiţionaţi şi a succesiunii la intervale scurte de timp a stimulului condiţionat; se datoreşte suprasolicitării şi depăşirii capacităţii funcţionale a cortexului cerebral, condiţie în care se produce trecerea procesului de excitaţie în proces de inhibiţie.

<u>Mecanismul formării reflexelor condiţionate</u>

După I.P.Pavlov şi şcoala sa formarea reflexelor condiţionate - închiderea circuitelor reflex-condiţionate - are loc în segmentul cel mai evoluat al sistemului nervos - la mamifere în cortexul cerebral; în sprijinul acestei afirmaţii este faptul că extirparea neocortexului - decorticarea - produce dispariţia reacţiilor reflex condiţionate anterior elaborate şi imposibilitatea elaborării de reflexe condiţionate. Elaborarea reflexelor condiţio-

nate are loc prin coincidenţa în timp a acţiunii stimulului indiferent şi absolut,ceea ce determină formarea a două focare de activare corticală - unul produs de excitantul indiferent în aria de proiecţie specifică şi altul la nivelul proiecţiei fibrelor centrului reflex subjacent, activat de către stimulul fundamental. Intre cele două focare de activare corticală, prin întăriri repetate, se crează o legătură funcţională nouă, anumite sinapse corticale devin permeabile pentru impulsele nervoase din ariile de proiecţie senzitivo-senzoriale către zona de reprezentare corticală a excitantului fundamental. Crearea şi bătătorirea acestei căi noi, formate în cortex, se datoreşte iradierii procesului de activare - de la locul său de apariţie.

Ulterior au putut fi elaborate reflexe condiţionate şi la animalele decorticate, dar este cunoscut că ablaţia integrală a neocortexului este imposibilă; trebuie de asemenea de reţinut faptul că reflexele condiţionate la lumină şi sunete, obţinute după îndepărtarea ariilor corticale vizuale şi auditive, sînt puţin discriminative - rudimentare.

<u>Rolul F.R. în formarea reflexelor condiţionate</u>

Formaţia reticulată facilitează procesele corticale de formare a reflexelor condiţionate, fapt ce rezultă din însăşi rolul său de sistem activator ascendent - activator cortical.

La animalele decorticate închiderea circuitelor reflex condiţionate se poate realiza în FR.; fenomenul se explică prin convergenţa la nivelul acesteia a impulselor produse de stimulul indiferent şi stimulul absolut şi rolul funcţional al F.R. ca sistem facilitator şi inhibitor descendent - somatic şi vegetativ. Convergenţa reticulară a impulselor produse de cei doi stimuli - indiferent şi absolut - se realizează prin colateralele căilor specifice de conducere pe care le primeşte F.R. In procesul elaborării reflexelor condiţionate FR îşi exercită acţiunea prin procesul de activare corticală şi prin procese de facilitare şi inhibare.

Distrugerea prin electrocoagulare a FR mezencefalice suprimă posibilitatea formării de reflexe condiţionate şi,prin electrocoagulări limitate ale acesteia, s-a reuşit să se obţină abolirea reflexului condiţionat salivar, fără perturbarea stării vigile a

animalului.

Electrofiziologic, prin fixarea cronică de microelectrozi pe cortexul cerebral şi în FR, s-a arătat că fenomenele electrice subcorticale preced pe cele corticale şi că potenţialul evocat condiţionat din FR mezencefalică se manifestă înaintea potenţialului evocat condiţionat cortical.

F.R. are rol important în formarea şi producerea reflexelor condiţionate, dar reflexele condiţionate a căror circuit se închide în FR nu prezintă semnificaţie funcţională - acestea nu pot fi observate decît după decorticarea animalelor.

In prezent, pe baza datelor de electrofiziologie, se admite că mecanismul de formare a reflexelor condiţionate este cortico-subcortical. Formarea reflexelor condiţionate implică asocierea funcţională a mai multor structuri cerebrale - arii receptoare şi efectoare corticale, F.R. şi sistemul difuz talamic.

Importanţa condiţionării

Condiţionarea, la om şi animalele superioare, are deosebită importanţă în adaptarea organismului la condiţiile complexe ale mediului de viaţă, care se găseşte în continuă schimbare. In timpul vieţii individuale a omului şi animalului, prin corespondenţă în timp (asociere) a acţiunii diferiţilor excitanţi indiferenţi faţă de o reacţie dată - somatică sau viscerală - cu excitanţi fundamentali ai acestora, se formează reflexe condiţionate naturale. Secreţia salivară produsă la vederea sau mirosirea anumitor mîncăruri, modificările cardio-vasculare şi respiratorii ale subiecţilor produse sub acţiunea ambianţei zilnice de muncă şi a alergătorilor la start sînt reacţii reflexe condiţionate.

In timpul vieţii individuale şi în raport cu condiţiile de viaţă a fiecărui subiect, prin asocierea întîmplătoare în timp a acţiunii excitanţilor indiferenţi cu excitanţi fundamentali şi cu excitanţi deveniţi condiţionaţi anterior, sau prin educaţie se formează noi şi noi legături temporare, care măresc permanent capacitatea de adaptare a organismelor la condiţiile de viaţă. Se formează stereotipii dinamice - acte complexe motorii în care o reacţie reflexă condiţionată determină pe următoarea şi aşa mai departe încît adaptarea devine automată şi se produce cu efort minim cortical. Educaţia, deprinderile, comportamentul individual cu

manifestările sale pozitive și negative reprezintă manifestări ale activității cortexului cerebral la baza cărora se găsește formarea de reacții reflexe condiționate naturale - produse în condițiile vieții.

Actele comportamentale ale animalului și omului se produc prin îmbinarea de reacții reflex condiționate și reflex necondiționate. Se poate considera că reacțiile reflex necondiționate pure se produc doar o singură dată în viața subiectului - în timpul stimulării pentru prima dată a receptorilor respectivi.

Excitanții - stimulii - condiționați preced pe cei fundamentali, încît primii se comportă ca semnale ale ultimilor; zgomotul de veselă, aspectul de prezentare și mirosul mîncărurilor preced ingerarea acestora și secreția salivară reflex condiționată precede pe cea produsă de stimulul absolut - stimulul condiționat se comportă ca semnal al celui fundamental. Animale decorticate prezintă reacție salivară numai la introducerea hranei în gură și absența excitanților condiționați alimentari - a semnalelor - produce tulburări de comportament, ce pun în discuție însăși existența animalului. Animalul decorticat - cîinele - se deplasează, mestecă, prezintă secreție salivară, dar nu-și mai caută hrana și nici nu o apucă dacă se găsește în fața sa. In absența rolului semnalizator al calităților secundare a hranei - aspect, miros - animalele pierd capacitatea de integrare a reacțiilor organismului.

La animalul normal lipsa de hrană și senzația de foame determină, prin stimulare interoceptivă, desfășurarea de reacții reflexe complexe, care constituie actul comportamental de căutarea hranei.

LIMBAJUL VORBIT SI SCRIS

Limbajul este o funcție specific umană, care a apărut și s-a dezvoltat în procesul muncii sociale ca mijloc de comunicare între membrii colectivităților. Folosește semne stabilite convențional, din a căror asociere rezultă silabele și cuvintele, prin care se exprimă ideile ; după felul semnelor folosite - audibile sau vizibile - se distinge limbajul vorbit sau articulat și limbajul scris.

In studiul fiziologic al limbajului se urmărește stabilirea ariilor corticale - senzitivo-senzoriale și motorii - implicate

în limbajul verbit şi scris şi mecanismele de producere şi modelare a sunetelor din verbirea articulată - fonaţia.

Fonaţia

Organul fonaţiei este laringele, parte componentă a aparatului respirator, care este format dintr-un schelet cartilaginos, din ţesut fibros, un grup de muşchi - dispuşi aproape simetric - şi corzile vocale.

Corzile vocale sînt formate din fibre aponevrotice şi fibre ale muşchiului tiroaritenoidian; pe secţiune au formă triunghiulară; faţa superioară este plană şi cea inferioară concavă; sînt acoperite de o mucoasă formată dintr-un epiteliu cilindric ciliat şi glande mucoase. Marginile libere ale corzilor vocale sînt acoperite de un epiteliu pavimentos stratificat şi spaţiul dintre acestea formează glota. Contracţia muşchilor cricotiroidieni produce creşterea tensiunii corzilor vocale (fig. 157) şi mişcări intrinsece ale acestora.

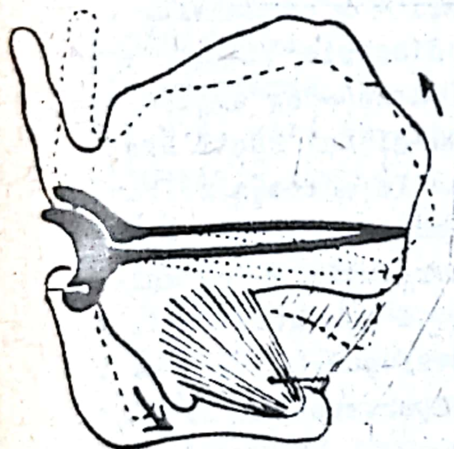


Fig. 157

Intinderea şi apropierea corzilor vocale, cu închiderea glotei - prin contracţia muşchilor cricotiroidieni. Prin bascularea în sus a cartilajului tiroidian şi rămînerea în poziţie a aritenoizilor se produce separarea extremităţilor de inserţie a corzilor şi întinderea acestora.

Forma şi deschiderea glotei sînt dependente de contracţia muşchilor proprii ai laringelui (fig. 158).

Mobilizarea scheletului cartilaginos a laringelui prin contracţii sinergice a muşchilor laringelui produce modificări de formă şi dimensiuni ale fantei glotei corespunzătoare emiterii unui anumit sunet.

Inervaţia laringelui

Laringele este inervat de către laringeul superior şi laringeul inferior sau nervul recurent, care se comportă ca nerv

motor.

Laringeul superior prin ramul său extern are funcție motorie – inervează mușchiul cricotiroidieni, iar ramul intern asigură inervația sensitivă a laringelui; conține de asemenea fibre vasomotorii și secretorii. Fibrele sensibilității laringelui stabilesc releu în nucleul solitar bulbar și în talamus și se proiectează pe cortex la baza parietalei ascendente și partea anteri-

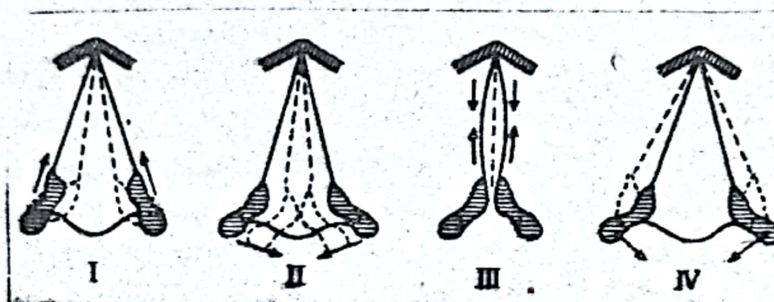


Fig. 158 – Schema acțiunii mușchilor laringelui asupra deschiderii glotei ; I li II– apropierea marginilor corzilor vocale prin contracția mușchilor cricoaritenoidieni laterali și aritenoaritnoidienii; III–contracția mușchilor tiroaritenoidieni produce închiderea completă a glotei; IV–contracția mușchilor cricoaritenoidieni posteriori produce deschiderea glotei.

oară a circumvoluției parietale inferioare. Fibrele nervoase motorii laringiene sînt de origine bulbară – nucleul ambiguu, nucleu în care fac sinapsă eferențele corticale pornite din partea inferioară a frontalei ascendente.

<u>Secționarea laringelui superior</u> produce anestezia mucoasei laringiene, abolirea reflexului de tuse – provocat prin stimularea mucoasei laringiene, pătrunderea de corpi străini în pulmoni – pneumonii ; prin paralizia mușchiului cricotiroidian – tensor al corzilor vocale – vocea devine răgușită.

<u>Secționarea monolaterală a laringelui inferior</u> – recurentului – produce paralizia corzii vocale de partea corespunzătoare, absența mișcării de abducție a acesteia în timpul inspirului și o voce bitonală.

<u>Secționarea bilaterală a recurentului</u> produce paralizia ambelor corzi vocale și subiectul devine afon ; produce de asemenea,

prin închiderea glotei - corzile vocale rămînînd în adducție, tulburări respiratorii.

Mișcările corzilor vocale se produc în timpul respirației și a fonației. In timpul inspirului se produce o ușoară mișcare de abducție a corzilor vocale, fapt ce poate fi observat cu ajutorul laringoscopului. Mișcarea de abducție - cu lărgirea glotei - ușurează trecerea aerului și devine maximă în timpul inspirului profund. In timpul fonației se produce o mișcare de adducție a corzilor vocale cu strîmtarea glotei. In timpul eforturilor se produce închiderea completă a glotei.

Producerea sunetelor

Se datorește trecerii aerului de expir sub presiune prin fanta glotei, a cărei deschidere se modifică în funcție de vibrațiile corzilor vocale, vibrații ce determină eliminarea aerului în jeturi. Tonul sunetelor variază în funcție de starea de tensiune a corzilor vocale și cu variațiile de formă și dimensionale a fantei glotei.

Intr-un stadiu premergător producerii sunetelor glota se închide - prin apropierea corzilor vocale - și mușchii expiratori se contractă mărind presiunea aerului în arborele respirator. Ieșirea aerului sub presiune determină producerea sunetelor și vibrarea corzilor vocale.

Presiunea subglotică în conversația obișnuită este de 16 cm coloană apă și în timpul unui sunet ascuțit puternic crește pînă la 100 cm coloană apă. Rolul creșterii presiunii aerului din trahee în producerea sunetelor rezultă și din faptul că la traheotomizați fonația devine imposibilă.

Vibrațiile corzilor vocale în timpul fonației sînt extrem de rapide ci pot fi urmărite prin metoda straboscopiei, cinematografierii, ultracinematografierii și a electromiografiei.

Cercetările făcute au arătat că vibrația corzilor vocale se face atît în sens orizontal cît și vertical; că sunetele produse variază în funcție de grosimea marginilor libere a corzilor vocale; că în timpul sunetelor ascuțite marginile libere a corzilor vocale se subțiază ca partea ascuțită a unei lame de ras, iar în timpul sunetelor joase devin rotunde; că amplitudinea vibrațiilor este mai mare în timpul sunetelor grave decît a celor înalte; că

amplitudinea vibraţiilor în sunetele grave este de 3 mm şi în cele înalte de pînă la 1 mm; că intensitatea sunetelor este în raport cu amplitudinea vibraţiilor.

Vibraţiile corzilor vocale şi mişcările complexe ale aerului expirat dau naştere unui sunet fundamental şi unui mare număr de sunete armonice.

Caracterele generale ale vocii umane sînt comune tuturor sunetelor ; intensitate, ton sau înălţime şi timbru.

Intensitatea este proporţională cu amplitudinea de vibraţie a corzilor vocale şi pentru acelaşi sunet creşte în funcţie de presiunea aerului din trahee - presiunea subglotică. In conversaţia curentă este de 4o-5o dB; poate atinge şi loo dB. Prezintă variaţii în funcţie de dezvoltarea toracelui şi de forţa de contracţie a muşchilor respiratori.

Inălţimea - tonul - este dependentă de lungimea, volumul şi gradul de tensiune a corzilor vocale şi variază în funcţie de sex şi vîrstă. In vorbirea obişnuită frecvenţa medie de vibraţie este la bărbat de loo-2oo c/s, la femeie de 15o-3oo c/s şi la copil de 2oo-4oo c/s. La copii înălţimea maximă este atinsă la 11 ani şi este mai mare la fetiţe. De la această vîrstă pînă la pubertate diferenţele de ton între băieţi şi fete sînt minime, dar este ceva mai ridicat pentru fete.

La pubertate, prin modificarea laringelui, se produce scăderea frecvenţei de vibraţie - are loc fenomenul de schimbare a vocii; scăderea înălţimii este mai importantă la băieţi decît la fete şi se datoreşte diferenţei de modificare a dimensiunilor corzilor vocale - lungime, lărgime, grosime. Schimbarea vocii reprezintă unul din caracterele sexuale secundare - modificările laringelui se produce sub acţiunea factorilor endocrini sexuali; nu se mai produce la eunuci - vocea acestora rămîne infantilă. Frecvenţa de vibraţie a corzilor vocale umane variază de la 16o c/s pînă la 2ooo c/s. Sunetele din timpul rîsului se produc prin mişcările sacadate ale laringelui, mişcări provocate prin deschiderea bruscă a glotei.

Timbrul vocii este dat de numărul şi calitatea sunetelor armonice, care întovărăşesc sunetul fundamental şi care diferă de la subiect la subiect. Imprimă particularităţile fiecărei voci şi

permite diferenţierea acestora - aceeaşi notă emisă de un bariton sau de un tenor.

Cavităţile aeriene supraglotice - faringele, cavitatea bucală şi nazală - prin care trece aerul expirat se comportă ca nişte camere de rezonanţă. La nivelul acestora se produce întărirea sunetului fundamental laringian şi selectarea sunetelor armonice, fenomene prin care se imprimă vocii timbrul caracteristic. Schimbarea formei şi volumului cavităţilor aeriene supraglotice, produsă prin deplasarea părţilor lor constituiente mobile - vălului palatului, luetei, limbii, buzelor, obrajilor-faţă de părţile fixe - palatul osos, fosele nazale şi arcadele dentare - permite realizarea condiţiilor dinamice de formare a vocalelor şi consoanelor. Importanţa acestor structuri în vorbirea articulată rezultă din modificările vocii în cazurile de malformaţii ale cavităţii bucale - buza de iepure, paralizia vălului palatului, paraliziile faciale, implantarea defectuoasă a dinţilor, căderea dinţilor şi vegetaţiile adenoide.

Invăţatul limbajului

Limbajul vorbit începe să se dezvolte către sfîrşitul primului an de viaţă, perioadă de timp în care copilul, prin imitare, începe să pronunţe cuvintele auzite, ceea ce necesită integritatea sistemului auditiv. Cuvîntul reprodus este şi el auzit şi dacă pronunţia nu este fidelă prin comparare auditivă şi corectări repetate de articulare se ajunge la pronunţarea corectă a cuvîntului. Pronunţarea cuvintelor noi devine din ce în ce mai uşoară şi la sfîrşitul celui de al treilea an de viaţă pronunţarea acestora devine imediată; că elaborarea limbajului necesită integritatea funcţională a sistemului auditiv rezultă din faptul că surdul din naştere rămîne mut, în timp ce orbul din naştere vorbeşte.

Insuşirea vocabularului se face prin mecanisme reflex condiţionate; cuvîntul pronunţat este asociat în mod repetat cu vederea obiectului sau persoanei pe care o reprezintă; ulterior prin asocieri audio-vizuale copilul reuşeşte să arate obiectul sau persoana a căror nume se pronunţă; cu timpul copilul pronunţă singur cuvîntul la vederea obiectului sau persoanei - le recunoaşte. In felul acesta să formează un sistem de semnalizare, care se lărgeşte progresiv şi în care lumea înconjurătoare devine realitate

prin numele obiectelor, fenomenelor, persoanelor. Prin înaintarea în vîrstă copilul trece de la vorbirea concretă - obiec-cuvînt - la vorbirea abstractă - exprimare de idei, care se dezvoltă prin învăţare.

Surditatea survenită sub vîrsta de 5 ani determină pierderea limbajului articulat - copilul devine surdo-mut; dacă surditatea survine după vîrsta de 5 ani limbajul cîştigat pînă la această vîrstă continuă să se păstreze. In vorbirea curentă mişcările de articulare a silabelor şi cuvintelor sînt tot de origine corticală, dar devin - prin obişnuinţă - automate.

<u>Limbajul scris</u> începe să fie elaborat la vîrsta de 5-6 ani şi formarea să se producă prin mecanisme analoage celor ale limbajului articulat. Constă în însuşirea imaginii vizuale a cuvintelor scrise prin învăţare, ceea ce implică integritatea funcţională a sistemului vizual; în paralel are loc şi stabilirea relaţiilor dintre cuvintele auzite şi cuvintele scrise.

<u>Mecanismele corticale ale vorbirii</u>

Mecanismele corticale ale vorbirii - înţelegerea şi exprimarea cuvintelor - sînt procese complexe incomplet elucidate. Unanim acceptat este faptul că centrii nervoşi ai vorbirii se găsesc în emisferul cerebral stîng la dreptaci şi emisferul cerebral drept la stîngaci.

Exprimarea limbajului - vorbit şi scris - necesită intrarea în activitate a unui important număr de muşchi - muşchii limbii, buzelor, laringelui, mîinii, care se specializează în producerea mişcărilor de articulare a cuvintelor şi a mişcărilor de scris; necesită de asemenea integritatea ariilor senzitivo-senzoriale şi motorii corticale şi căilor motorii descendente. In desfăşurarea normală a mişcărilor din vorbirea articulată şi scrisă un rol deosebit de important îl au acţiunea de control exercitată de către cerebel şi aferenţele proprioceptive.

Broca (1861), pe baza datelor anatomo-clinice, consideră că centru nervos al vorbirii articulate - al mişcărilor de articulare a cuvintelor - se găseşte la nivelul piciorului circumvoluţiei frontale ascendente stîngi; această zonă corticală este cunoscută şi sub numele de centru lui Broca. Stimularea acestei zone la subiectul în stare de veghe nu produce pronunţarea de cuvinte articu-

late ci numai emiterea de sunete, analoage celor care preced accesul de epilepsie. Fenomenul este întru-totul justificat, deoarece stimularea corticală motorie nu se manifestă prin acte comportamentale motorii, ci doar numai prin reacţii simple, componente ale actului comportamental motor. Penfield obţinînd afazie motorie prin ablaţia zonei din vecinătatea ariei 44 consideră că aceasta corespunde, probabil, centrului Broca. Stimularea acestei zone la subiectul în stare de veghe produce tulburări afazice - face imposibilă pronunţarea cuvintelor. Insă tulburări de vorbire - afazie - produce şi stimularea părţii superioare a lobului temporal şi a părţii posterioare a lobului temporal.

In procesul cortical al limbajului elaborarea şi exprimarea acestuia necesită impulse nervoase ale ariilor receptoare senzitive-senzoriale - auditive, vizuale, proprioceptive - şi motorii, ceea ce implică fenomene de corelare funcţională pe o zonă corticală mai largă, încît centrul cortical al vorbirii nu poate fi acceptat în sensul strict al cuvîntului ci ca o zonă corticală stîngă mult mai întinsă; această zonă, delimitată pe considerente anatomo-clinice - studiul diferitor tipuri de afazii - este prezentată schematic în (fig. 159).

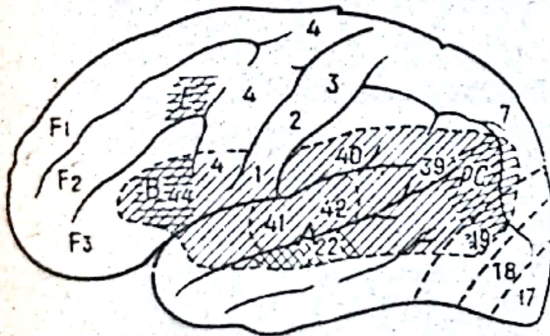


Fig. 159
Schema zonei corticale a limbajului
A- centru de identificare auditivă a cuvintelor;
B- centru de articulare a cuvintelor Broca;
P_c-pliul curb, centru de recunoaştere vizuală a cuvintelor ;
E- centru scrisului.

Afaziile

Afaziile au fost definite ca tulburări de articulare, de scriere şi de înţelegere a cuvintelor auzite şi scrise în condiţiile integrităţii funcţionale motorii, auditive şi vizuale.

Afazia motorie sau de exprimare se manifestă prin imposibilitatea subiectului de a articula cuvintele - anartrie - şi de a putea exprima ceea ce gîndeşte - afazie de exprimare. Bolnavul

înțelege cuvintele auzite sau scrise dar este incapabil să pronunțe cuvintele de răspuns, cu toate că nu prezintă nici o paralizie. Se produce prin leziuni ale piciorului celei de a treia circumvoluții frontale stîngi și operculului rolandic - aria 44 Brodmann; se întîlnește foarte rar în stare pură. Obișnuit este întovărășită de hemiplegie dreaptă și alte tulburări de vorbire, ceea ce se explică prin extinderea leziunii corticale.

<u>Afaziile senzoriale</u> se manifestă prin lipsa de înțelegere a cuvintelor și corespund agnoziilor. Bolnavul aude ceea ce i se spune dar nu înțelege - surditate verbală - și citește cuvintele scrise dar nu le înțelege semnificația - cecitate verbală sau alexie. Aceste 2 forme de afazie senzorială - surditatea și cecitatea verbală - se întîlnesc foarte rar în stare pură, ele fiind întovărășite de scăderea capacității intelectuale. Surditatea verbală se produce prin leziuni ale părții anterioare a celei de a doua circumvoluții temporale stîngi - aria 22 Brodmann - și cecitatea verbală prin leziuni limitate ale cortexului parastriat - ariile 19 și 39 Brodmann.

In afazia senzorială tip Wernicke, produsă prin leziuni ale zonei temporo-parietală (fig. 160) bolnavul este incapabil de a înțelege un text scris sau vorbit, dar poate încă pronunța silabe și cuvinte și să scrie unele caractere. Bolnavul însă nu mai



Fig. 160
Schema ariilor corticale prin a căror leziune se produce afazia motorie - B- și afaziile senzoriale de tip Wernicke-W.

prezintă raporturile normale dintre idei și cuvintele exprimate - afazie prin deficit intelectual. Vorbirea este incoerentă; bolnavul înlocuiește cuvintele unele prin altele sau le pronunță incomplet - parafazie și jargonofazie.

Polimorfismul tulburărilor afazice se explică prin variabilitatea afectării diferitelor părți ale zonei corticale im-

plicate în procesul complex al vorbirii articulate și scrise, zonă irigată de către artera silviană.

SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

1. Particularităţi morfo-funcţionale

Sistemul nervos vegetativ cuprinde totalitatea formaţiunilor simpatico-parasimpatice centrale şi periferice implicate în reglarea neuroumorală a funcţiilor viscerale de întreţinere ale organismului.

Termenul vegetativ a fost introdus de Reil (1807) pentru a sublinia faptul că activitatea viscerelor se găseşte sub controlul unui dispozitiv nervos diferit de cel somatic, al vieţii de relaţie. In timp ce segmentul cerebro-spinal somatic întreţine sensibilitatea şi motilitatea voluntară, sectorul vegetativ al sistemului nervos realizează autoreglarea şi adaptarea la necesităţi a funcţiilor vitale (circulaţie, respiraţie, digestie, excreţie etc.) prin reacţii neuroreflexe generale sau locale. Primul sistem asigură relaţiile reciproce dintre organism şi mediu, iar cel de al doilea stabileşte legăturile nervoase şi umorale dintre organele aceluiaşi organism.

La baza particularităţilor funcţionale ale celor două sectoare stau diferenţieri de ordin anatomic. Astfel, spre deosebire de fibrele somatice cerebro-spinale care deservesc numai formaţiunile motorii şi senzitive ale somei, structurile vegetative se găsesc larg răspîndite atît la nivelul viscerelor toraco-abdominale, cît şi în sectorul somatic (aparat locomotor, organe de simţ, piele etc.) cu dispoziţie plexiformă difuză. La rîndul lor, centrii coordonatori ai organelor prevăzute cu funcţii vegetative sînt situaţi nu numai în interiorul nevraxului ca în cazul centrilor somatici,ci şi în afara lui.

Pe de altă parte, distribuţia intranevraxială a celor două categorii de centri diferă, după cum este vorba de nucleii de origine ai căilor somatice sau vegetative. In primul caz, centrii sînt etajaţi de-a lungul întregului sistem nervos cerebro-spinal, iar în cel de al doilea predomină în anumite sectoare ale nevraxului, cu localizare specifică pentru nucleii simpatici şi parasimpatici.

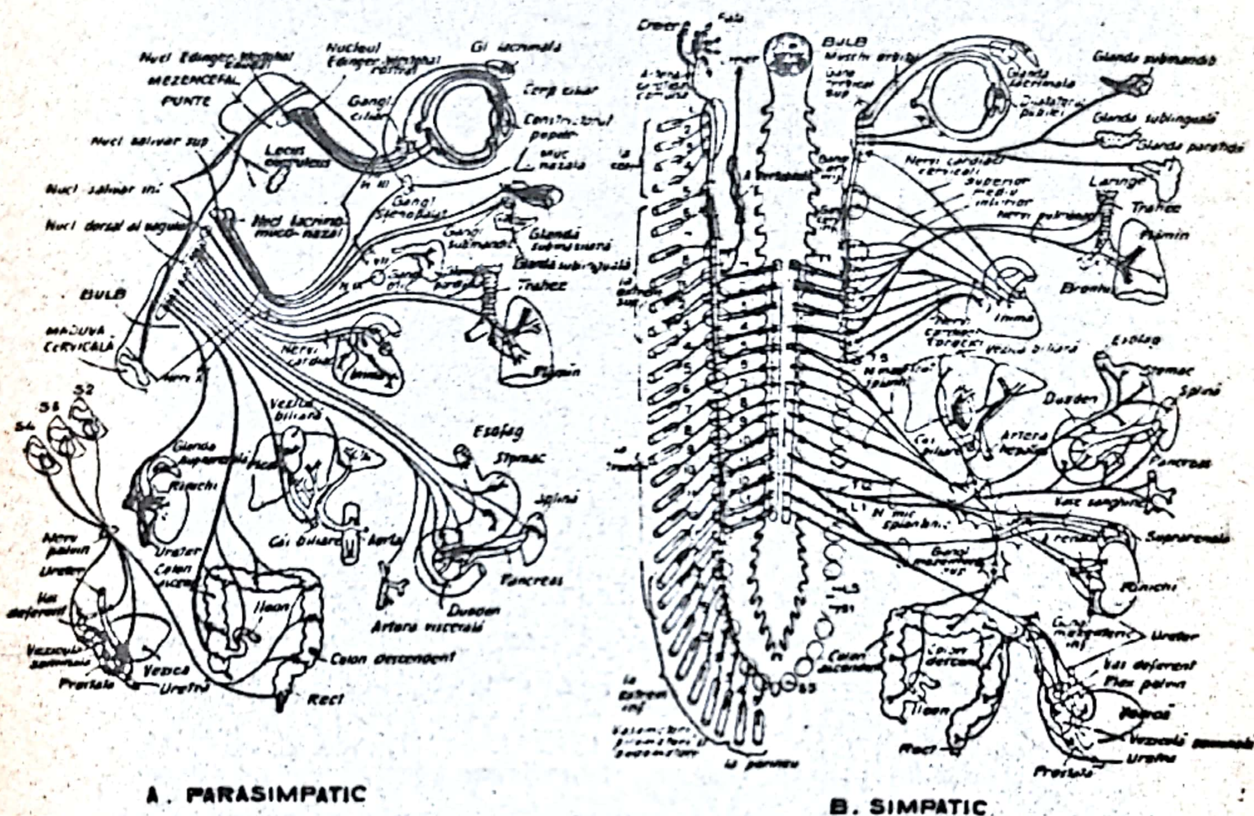


Fig. 161 - Centri şi distribuţia inervaţiei simpatico-parasimpatice.

Din punct de vedere anatomo-fiziologic, se distinge sistemului nervos vegetativ o parte centrală, intranevraxială şi alta periferică extranevraxială. Componenta vegetativă centrală este reprezentată de centrii şi căile simpatico-parasimpatice situate la diferite niveluri ale axului cerebro-spinal, iar cea periferică, de lanţurile ganglionare laterale şi prevertebrale, de la care pleacă fibrele vegetative postganglionare către organele efectoare. Spre deosebire de centrii simpatici care predomină în hipotalamus şi coloana intermedio-laterală a măduvii dorso-lombare, nucleii parasimpatici au sediu cranio-sacrat. Cercetările electrofiziologice din ultimile decenii au precizat că întregul nevrax, de la scoarţa cerebrală şi pînă la măduva sacrată conţine numeroase elemente neuronale vegetative izolate sau grupate sub formă de nuclei simpatici

şi parasimpatici.

La nivelul scoarţei de exemplu, se găsesc atît zone de proiecţie corticală ale unor aferenţe vegetative, cum sînt cele din vecinătatea ariilor somatice sau din cortexul asociativ, cît şi agregate umorale eferente cu rol reglator al diferitelor funcţii organo-vegetative.

Excitarea electrică a scoarţei premotorii şi îndeosebi a ariilor 6,8 şi 9 provoacă modificări cardio-vasculare şi digestive de tip simpatic sau parasimpatic, în funcţie de zona stimulată. In general, topografia ariilor vegetative se intrică intim cu aceea a centrilor somatici atît la nivelul cortexului senzitiv cît şi a celui somato-motor. Datorită acestui fapt, diversele acte motorii se însoţesc de reacţii cardiace şi vasculare prompte, în vederea pregătirii vegetative şi desfăşurării în limite normale a actului respectiv. Controlul cortical al funcţiilor vegetative se exercită prin intermediul centrilor organo-vegetativi subcorticali şi medulari. Rolul cel mai important din acest punct de vedere revine hipotalamusului.

Considerat mult timp porţiunea cea mai înalt diferenţiată a sistemului nervos vegetativ (creierul vieţii vegetative), hipotalamusul este sediul centrilor reglatori ai principalelor funcţii vitale şi endocrino-metabolice. Ca centru superior de integrare vegetativă, el primeşte informaţii din întregul organism prin fibrele aferente de origine reticulo-spinală, talamică, rinencefalică şi corticală, declanşatoare de reacţii reflexe simpatico-parasimpatice adecvate. (fig.162)

In felul acesta, regiunea hipotalamică constituie o veritabilă răspîntie anatomică şi funcţională, cu rol coordonator al celor mai variate forme de activitate nervoasă, începînd cu autoreglarea marilor funcţii ale organismului (circulaţie, digestie, excreţie, reproducere, termoreglare etc.) şi sfîrşind cu manifestările comportamentale din timpul reacţiilor de adaptare la mediu. Prin nucleii neurosecretori, hipotalamusul controlează activitatea secretorie a hipofizei şi a glandelor endocrine subordonate acesteia. La baza conceptului actual de complex hipotalamo-hipofizar stă faptul că în timp ce tropii adenohipofizari sînt lansaţi în circulaţie cu ajutorul unor factori eliberatori de natură hipotalamică, hormonii

retrohipofizari sînt sintetizați în hipotalamus și doar depozitați în hipofiza posterioară.

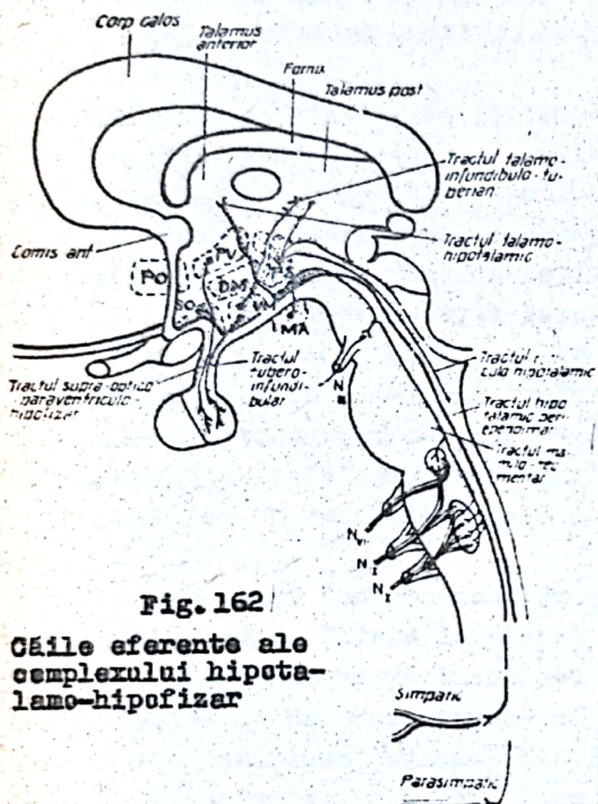


Fig. 162
Căile eferente ale complexului hipotalamo-hipofizar

Trunchiul cerebral conține de asemenea numeroase structuri vegetative cu rol esențial în menținerea funcțiilor vitale ale organismului. In afara elementelor nervoase de legătură dintre formațiunile vegetative supra și subjacente din substanța reticulată bulbo-mezencefalică, la acest nivel se găsesc atît nucleii de origine ai parasimpaticului cranian de pe traiectul nervilor oculomotor comun (III), facial (VII), glosofaringian (IX) și vag (X) cît și centrii reglării cardio-vasculare, respirației deglutiției, salivației etc. Ca exemplu poate fi dat nucleul vegetativ Edinger-Westphal (pupilar) din mezencefal, cu rol de centru al reflexului fotomotor, sau nucleul lacrimo-muco-nazal din protuberanță care participă la reglarea neuroreflexă a secreției lacrimale. Un loc aparte ocupă dispozitivul nervos bulbo-protuberanțial ce controlează activitatea ritmică respiratorie, precum și nucleul dorsal al vagului din bulb, care asigură inervația parasimpatică a viscerelor toraco-abdominale.

Printre centrii organo-vegetativi bulbari se numără centrii vasomotori, respiratori (inspiratori și expiratori), deglutiției, vomei, tusei și strănutului. Activitatea acestora este controlată atît de structurile nervoase suprajacente prin relații intercentrale, cît și de stimulii neuroreflexi periferici sosiți pe diverse căi (nervi depresori, formație reticulată etc.) de la nivelul zone-

lor reflexogene preso- şi chemoreceptoare, aşa cum s-a arătat la capitolele respective.

Ca şi trunchiul cerebral, măduva spinării prezintă formaţiuni vegetative cu rol de conducere şi de centri reflexi. In afara neuronilor de origine ai simpaticului dorso-lombar şi parasimpaticului sacrat din coloana intermedio-laterală, măduva conţine un număr important de centri şi nuclei vegetativi cu funcţii specializate. Dintre aceştia fac parte centrul midriatic sau pupilodilatator (ciliospinal) a lui Budge, centrii viscerali supra- şi subdiafragmatici (adrenalinosecretori, vasoconstrictori, sudorali), precum şi centrii reflexi ai defecaţiei, micţiunii, erecţiei şi ejaculării din măduva lombo-sacrată.

Trecînd la sistemul nervos vegetativ extranevraxial, se ştie că de la nivelul centrilor medulari pornesc căile eferente motorii formate din doi neuroni în cazul nervilor simpatico-parasimpatici contrar căilor eferente somatice în constituţia cărora intră un singur neuron extranevraxial (fig. 163).

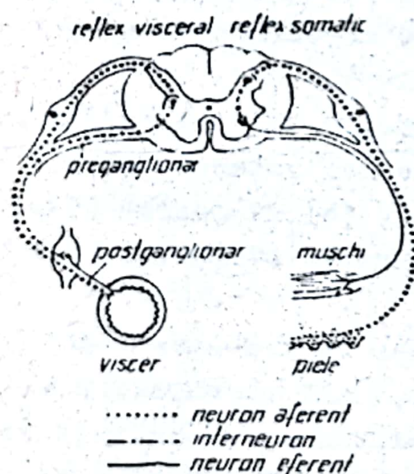


Fig. 163
Arcul reflex somatic şi vegetativ

Aceştia se articulează extranevraxial fie în ganglionii paravertebrali, fie în plexurile ganglionare situate la diferite distanţe organele efectoare. Excepţie face doar glanda medulosuprarenală, care comportîndu-se ca un ganglion simpatic mai dezvoltat, este inervată de fibrele preganglionare ale splanhnicului.

Articulaţia sinaptică vegetativă extranevraxială are loc la distanţă de organele efectoare în cazul neuronilor simpatici şi în apropierea acestora sau chiar paravisceral, în cazul filetelor parasimpatice. Acest fapt, permiţînd fibrelor nervoase preganglionare simpatice să se articuleze cu un număr mai mare

de neuroni postganglionari, explică sfera de acţiune mult mai largă a simpaticului în comparaţie cu cea a parasimpaticului.

Spre deosebire de componenta toraco-lombară simpatică, reprezentată de ganglionii latero- şi prevertebrali, parasimpaticul periferic este reprezentat de fibrele vegetative emise de centrii parasimpatici de la nivelul celor două extremităţi ale nevraxului.

La rîndul său, segmentul latero-vertebral al simpaticului este alcătuit din ganglionii situaţi metameric de o parte şi de alta a coloanei vertebrale, în timp ce simpaticul prevertebral conţine agregate ganglionare şi fibre nervoase eferente dispuse în cea mai mare parte sub formă de reţea plexiformă pe faţa anterioară a aortei toraco-abdominală sau a unora din ramurile sale.

Formaţiunile ganglionare fac oficiul atît de staţie de releu între nucleii vegetativi intraaxiali şi organele subordonate acestora, cît şi de centrii reflexi periferici. Legătura cu centrii vegetativi medulari se realizează prin ramurile comunicante albe, iar cu sistemul somatic periferic prin ramurile comunicante cenuşii. Ataşîndu-se în ultimul caz, nervului rahidian anterior corespunzător ganglionului din care au luat naştere, acestea asigură pe calea plexului somatic respectiv (brahial, lombar etc.) conducerea postganglionară a impulsurilor vegetative la vasele musculaturii striate, pilo-erectorilor, glandelor salivare, sudorale etc.

După denumirea diferitelor segmente ale coloanei vertebrale, cele 22 perechi de ganglioni ai simpaticului latero-vertebral se împart în cervical (3) toracic (12), lombar (4) şi sacrat (3-4), asigurînd prin fibrele postganglionare inervaţia simpatică a organelor şi ţesuturilor subordonate acestora.

Ca şi simpaticul, parasimpaticul cranio-sacrat se compune din nuclei de origine cefalici (pupilar, salivar superior şi inferior, lacrimo-muconazal şi cardiopneumoenteric) şi sacraţi (coloana în torsadă a lui Laruelle) pe de o parte şi căi neuroefectoare pe de alta, ce merg pe traiectul nervilor oculomotor comun, facial, glosofaringian, vag, pelvin şi ruşinos intern.

2. Dualitatea inervaţiei vegetative eferente

Majoritatea organelor şi ţesuturilor posedă o dublă inervaţie vegetativă, reprezentată de filetele postganglionare ale sim-

paticului dorso-lombar şi parasimpaticului cranio-sacrat cu localizare şi distribuţie proprie.

In contrast cu sistemul nervos simpatic care se distribuie difuz la toate ţesuturile şi organele, parasimpaticul controlează teritorii viscerale mai limitate. Ca exemplu poate fi dat parasimpaticul sacrat care inervează doar sfera pelvină. Arborele vascular periferic şi glandele sudoripare, fiind lipsite de terminaţii parasimpatice se sustrag influenţelor vagale. In schimb, vagul distribuindu-se organelor efectoare de la nivelul toracelui şi abdomenului, supleează lipsa inervaţiei parasimpatice în regiunea toraco-lombară. In afara nervilor simpatici şi parasimpatici propriuzişi, un rol important revine plexurilor prevertebrale şi periviscerale. Acestea sînt entităţi vegetative cu conţinut mixt atît simpatico-parasimpatic cît şi senzitiv, dispuse fie în jurul pediculului vascular al diverselor organe sub forma unor conglomerate de ganglioni şi fibre nervoase cu rol de conducere şi de centri reflecşi. Din prima categorie fac parte plexurile periarteriale, ce poartă numele vaselor pe care le însoţesc (carotidian, tiroidian, esofagian etc.), iar din cea de a doua, plexurile prevertebrale propriu-zise situate la originea marilor vase toraco-abdominale (plexurile cardiac, pulmonar, solar, hipogastric etc.).

Principalele localizări ale neuronilor vegetativi pre şi post-ganglionari implicaţi în formarea plexurilor prevertebrale şi viscerale sînt menţionate în tabelul de pe pagina următoare.

Plexurile viscerale intramurale sau parietale sînt continuarea plexurilor prevertebrale la nivelul diverselor organe şi viscere. Ca şi acestea, ele conţin elemente nervoase atît simpatice cît şi parasimpatice, dispuse fie sub formă de reţea perivasculară intraviscerală, fie de butoni terminali la nivelul celulelor efectoare (contractile, secretorii, parenchimatoase etc.).

Asemenea plexuri prevăzute cu structuri microganglionare intramurale se găsesc în grosimea muşchiului cardiac şi uterin, pereţii bronşiilor, uretere, vezică, căi biliare şi în deosebi, în musculatura netedă a întregului tub digestiv. Acestea conferă un oarecare grad de autonomie viscerelor respective şi explică menţinerea activităţii lor specifice (contractile, secretorii) în condiţiile

TABELUL

Structura inervată	Simpatic		Parasimpatic	
	Cel.preganglion. spinală	Cel.postganglion. periferică	Cel.preganglion. centrală	Cel.postganglion. periferică
1	2	3	4	5
Iris	Col.intermed.lat. C_8-T_2	Gangl.cervic.sup. plex carotid	Nucleu Edinger-Westphal mezencefal	Ganglion ciliar
Glandă lacrimală	Col.intermed.lat. T_1-T_2	Gangl.cervic.sup. şi mijlociu	Nucleu salivar superior pontin	Ganglion pterigopalatin
Glande submaxil.sublinguale	Col.intermed.lat. T_1-T_3	Gangl.cervic.sup. şi mijlociu	Nucleu salivar superior pontin	Ganglion submandibular
Glandă parotidă	Col.intermed.lat. T_1-T_3(4)	Gangl.cervic.sup. şi mijlociu	Nucleu salivar inferior bulbar	Ganglion otic
Glande sudorale cap-gît	Col.intermed.lat. T_1-T_3	Gangl.cervical inferior	-	-
Plămîn, bronhie	Col.intermed.lat. T_1-T_5	Gangl.cervic. inf.şi tor. T_1 - T_5	Nucleu motor dors. vag.	Gangl.plex. pulmonar
Inimă	Col.intermed.lat. T_1-T_5	Gangl.cervic. inf.şi tor. T_1 - T_6	Nucleu motor dors. vag.	Ganglion intracard. atriali

1	2	3	4	5
Esofag	Col.intermed.lat. $T_1 - T_6$	Gangl.tor. $T_4 - T_6$	Nucl.motor dors. vag	Plex.mienteric şi submucos
Stomac, intestin subţire şi colon asc. transv.	Col.intermed.lat. $T_1 - T_{11}$	Gangl.celiac şi mez.sup.	Nucleu motor dors.vag	Plex mienteric şi submucos
Colon desc. şi rect	Col.intermed.lat. $T_{12} - L_3$	Gangl.lomb. şi mez.inf.	Nucl.intermed. $S_2 - S_4$	Gangl.plex.mienter- şi mucos
Organe sexuale	Col.intermed.lat. $T_{10} - L_2$	Gangl.lomb.sacr. şi mez.inf.	Nucl.intermed. $S_2 - S_4$	Gangl.plex.art. iliac intern (ovarian etc.)
Vezica urinară	Col.intermed.lat. $T_{12} - L_2$	Gangl.lomb.şi mez.inf.	Nucl.intermed. $S_2 - S_4$	Gangl.vezicali
Glande sudorale şi vase ale extrem.inf.	Col.intermed. lat. $L_1 - L_2$	Gangl.lomb. şi sacraţi	-	-

scoaterii din organism şi perfuzării cu soluţii fiziologice.

3. Căile vegetative aferente

Nervii simpatici şi parasimpatici sînt de fapt formaţiuni nervoase mixte cu conţinut vegetativ atît eferent cît şi aferent.

Căile vegetative aferente sînt reprezentate de filetele amielinice senzitive situate în majoritatea cazurilor pe traiectul nervilor vegetativi eferenţi. Astfel de nervi sînt splanhnicii, vagii, plexurile prevertebrale şi perivasculare şi chiar unii nervi somatici (ai musculaturii striate, pielii etc.).

Indiferent de calea urmată, filetele vegetative centripete conduc informaţiile chemo- şi presoreceptoare pornite de la nivelul arborizaţiilor terminale sau corpusculilor Vater-Paccini din viscere la staţiile organo-vegetative centrale. Căile sensibilităţii inconştiente viscerale nu pot fi diferenţiate anatomic de acelea ale sensibilităţii somatice.

Fibrele vegetative aferente aparţin fie celulei senzitive în T din ganglionii spinali, fie formaţiunilor ganglionare ale unor nervi cranieni (ganglionul jugular, nodos, geniculat etc.). In primul caz, terminaţiile dendritice străbat fără întrerupere sinaptică plexurile şi ganglionii simpatici laterovertebrali pentru a ajunge la rădăcinile posterioare şi ganglionii spinali corespunzători pe calea ramurilor comunicante albe.

Prelungirea axonală a acestui prim neuron senzitiv intră prin rădăcina posterioară în măduvă, pentru a se articula fie cu neuronul următor, al căii spinotalamice ce se îndreaptă spre scoarţa premotorie (ariile 6 şi 8), fie cu reţeaua periependimară, care conduce aderenţele viscerale la centrii organovegetativi din formaţia reticulară bulbo-mezencefalo-diencefalică. Din cauza proiecţiei corticale punctiforme, sensibilitatea viscerală nu are caracter discriminativ, devenind conştientă numai în cazuri patologice.

Fibrele aferente vegetative ale nervilor cranieni sînt de asemenea formate din terminaţii dendritice ale celulelor senzitive situate în ganglionii de pe traiectul acestora şi din prelungiri axonale spre nucleii de origine centrală. In cazul aferenţelor senzitive plecate de la nivelul zonelor reflexogene sinocarotidiană şi endocardo-aortică, acestea ajung la centrii vasomotori bulbari pe

calea nervilor glosofaringieni (n.Hering) şi vag (n.Ludwig-Cyon), participînd la coordonarea şi adaptarea activităţii cardio-vasculare la necesităţi.

4. Arcul reflex vegetativ

In linii mari, arcul reflex vegetativ este format din aceleaşi trei principale componente, descrise la arcul reflex somatic (cale aferentă, centru reflex, cale eferentă). Principala diferenţă constă în faptul că articulaţia sinaptică dintre primul şi cel de al doilea neuron eferent are loc în cornul anterior medular în cazul reflexelor somatice şi în afara măduvii, în cazul reflexelor vegetative.

Arcul, reflex sinaptic prezintă neuronul senzitiv spinal de legătură între receptorii periferici şi centrii nervoşi adrenosimpatici din coloana intermediolaterală a măduvii spinării şi doi neuroni aferenţi articulaţi la nivelul lanţului ganglionar paravertebral. Primul neuron eferent coboară de la nivelul centrului reflex medular prin ramura comunicantă albă pînă la ganglionul paravertebral simpatic, îndeplinind rolul unui veritabil neuron intermediar preganglionar. Din ganglionii simpatici, pleacă filetele postganglionare ale celui de al doilea neuron eferent, pe traiectul ramurilor comunicante cenuşii spre nervii spinali micşti şi organele terminale din teritoriul respectiv. (fig. 164)

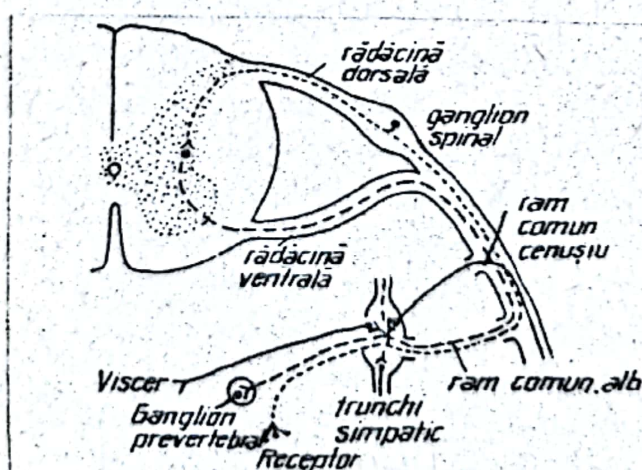


Fig.164 Arcul reflex simpatic

In cazul arcului reflex parasimpatic, filetele senzitive ale vagului de exemplu, aparţin ganglionului nodos, echivalentul ganglionului spinal, ca principală punte de legătură între teritoriul receptor şi centrii bulbari din jurul nucleului dorsal al vagului. De aici, pleacă fibrele eferente ale primului neuron parasimpatic spre inimă, plămîni sau tractusul digestiv. Ajunse la nivelul acestor organe, filetele vagale lungi se articulează cu cel de al doilea neuron parasimpatic, scurt, în grosimea sau imediata vecinătate a organelor respective. (fig. 165)

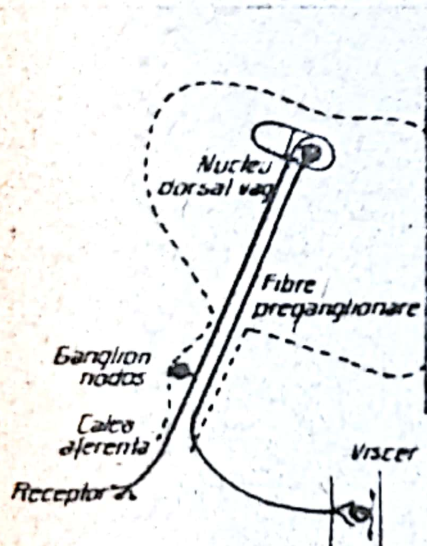


Fig. 165 - Arcul reflex parasimpatic

Astfel de celule nervoase cu terminaţii scurte se găsesc atît la nivelul muşchiului cardiac cît şi în feutrajul plexurilor mienterice (Meissner şu Auerbach).

Cei doi neuroni eferenţi trasmit impulsurile vegetative pe cale umerală la organele efectoare (cord, musculatura netedă, glande etc.) prin intermediul substanţelor mediatoare colinergice (acetilcolina) şi adrenergice (noradrenalină, adrenalină).

5. <u>Transmiterea neuronală</u>

Ideia transmiterii umorale a influxului nervos vegetativ este relativ veche. Una din primele referiri la mediaţia chimică aparţine studentului în medicină Elliott (1904), care constatînd că acţiunile adrenalinei se aseamănă cu ale stimulării simpatice, emite ipoteza eliberării unei substanţe de tip adrenalinic în imediata vecinătate a organelor efectoare. In aceeaşi perioadă, Langley (1905) postulează existenţa unor formaţiuni receptoare la nivelul efectorilor, care imprimă sensul excitator sau inhibitor al reacţiilor adrenosimpatice, iar Dale (1906-1914) semnalează efectele de tip vagal ale unor esteri ai colinei şi îndeosebi ale acetilcolinei. Postulatul treptei umerale a transmiterii impulsurilor vegetative, emis de Elliott şi preluat de Dale, a căpătat suport experimental de abia în 1921, cînd Otto Loewi a descope-

rit mediaţia chimică. Stimulînd vagul unui cord izolat de broască, Loewi a constatat apariţia în lichidul de perfuzie a unei substanţe care reducea activitatea unui al doilea cord perfuzat.(fig.66)

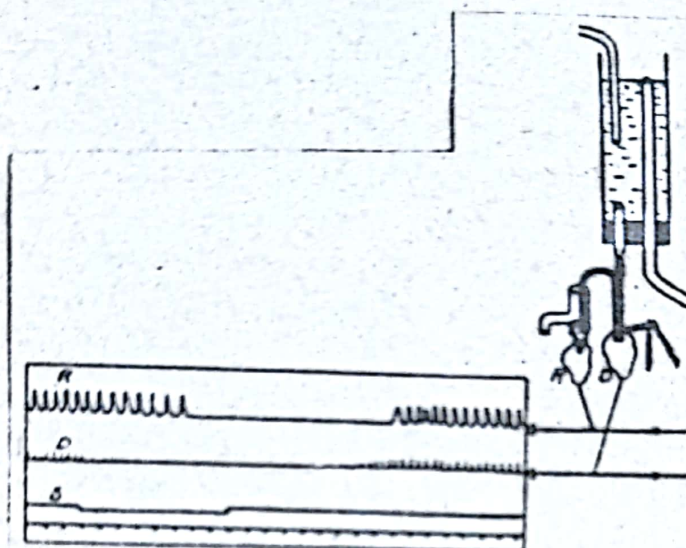


Fig. 166 - Experienţa lui Loewi

Substanţa vagală cardioinhibitoare denumită iniţial Vagusstoff sau parasimpatină a fost identificată de acelaşi autor cu acetilcolina. Ulterior s-a precizat că aceasta asigură transmiterea excitaţiei nu numai la nivelul cordului, ci şi în celelalte organe inervate de parasimpatic, precum şi la nivelul fibrelor preganglionare simpatice, plăcii motorii şi a unor neuroni centrali. In felul acesta s-a extins rolul acetilcolinei de la terminaţiile vagale la transmiterea neuroumorală ganglionară şi neuromusculară din întregul organism.

Cît priveşte mediaţia chimică a fibrelor simpatice, tot Loewi (1921) aduce cu ajutorul modelului experimental menţionat, dovada eliberării unui factor umoral prevăzut cu acţiuni cardioacceleratoare de tip adrenalin-like pe care-l denumeşte Acceleransstoff sau simpatină. In 1947, von Euler demonstrează că principalul mediator a terminaţiilor simpatice postganglionare este noradrenalina, adrenalina avînd rol mai mult de hormon al glandei medulosuprarenale Cele două amine simpatico-adrenergice denumite şi catecolamine sînt eliberate în diferite condiţii fiziologice de predominenţă simpatică (efort, agitaţie, luptă, reacţii de apărare, stress psiho emoţional,

etc.). In ultimii 20 ani s-au adunat suficiente dovezi clinico-experimentale în favoarea participării catecolaminelor ca factor de mediaţie chimică şi la nivelul unor tractusuri nervoase centrale.

Numeroase alte substanţe (serotonina, histamină, GABA, etc.) îşi dispută în prezent candidatura la mediaţia chimică excitatorie şi inhibitorie. In afară de acetilcolină şi catecolamine, nici una din aceste substanţe biologic active nu satisfac toate condiţiile mediaţiei chimice (substanţa trebuie să existe şi să se elibereze de la nivelul terminaţiilor presinaptice ; prezenţa enzimelor necesare sintezei în teritoriul presinaptic şi inactivării în apropierea fantei sinaptice; acţiunea la nivel postsinaptic să apară la doze mici şi să fie identică cu a stimulării presinaptice). Atît histamina cît şi serotonina par să îndeplinească mai mult rol de modulatori ai activităţii neuronale vegetative decît de mediatori chimici propriu-zişi. Impreună cu polipeptidele vasoactive (plasmakinine, angiotensină) şi prostaglandinele, ele fac parte din categoria hormonilor locali.

In mod cu totul schematic, transmiterea neuroumorală colinergică (acetilcolinică) şi adrenergică (catecolaminică) se prezintă astfel :(vezi figura (fig. 167)

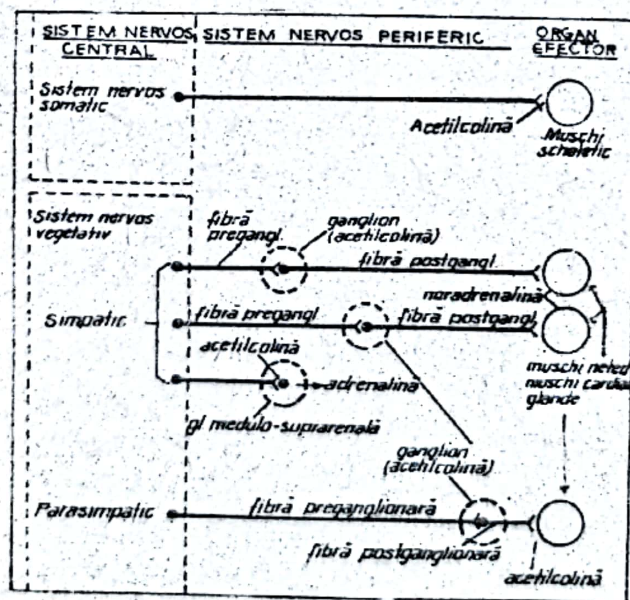


Fig. 167

In comparaţie cu noradrenalina al cărui rol de substanţă mediatoare este limitat la teritoriul postganglionar simpatic, acetilcolina asigură transmiterea influxului nervos atît la nivelul fibrelor parasimpatice postganglionare cît şi prin joncţiunile neuro-musculare şi ganglionare, indiferent de natura lor simpatică sau parasimpatică. In plus, fibrele simpatice vasodilatatoare şi stimulatoare ale secreţiei medulosuprarenale şi sudorale acţionează tot prin intermediul acetilcolinei (simpatic colinergic).

Particularităţile metabolice şi funcţionale ale diverselor etape privind formarea, eliberarea, acţiunile şi inactivarea substanţelor mediatoare simpatico-parasimpatice au fost menţionate la capitolul introductiv de fiziologie neuronală.

6. Funcţiile sistemului nervos vegetativ

Funcţia principală a sistemului nervos vegetativ este de a regla şi modula activitatea organelor efectoare contractile şi secretorii în vederea menţinerii în limite normale ale constantelor biologice şi adaptării organismului la condiţiile impuse de mediu.

Contrar muşchiului striat, ca principală structură somatică care degenerează revenind incapabil de contracţie după denervare, organele efectoare ale sistemului nervos vegetativ îşi continuă activitatea bazală după suprimarea inervaţiei extrinseci, datorită plexurilor mienterice viscerale prevăzute cu automatism propriu. Deşi activitatea de fond persistă, reacţiile de adaptare la condiţiile impuse de mediul ambiant, realizate prin fenomene de predominenţă simpatică sau parasimpatică, devin deficitare sau chiar imposibile.

De exemplu, accelerarea bătăilor cardiace, creşterea glicemiei şi fluxului sanghin la nivelul musculaturii striate, caracteristice reacţiilor debapărare şi adaptare, nu mai apar la animalul simpatectomizat. Diferite alte forme de suprasolicitare, începînd cu efortul fizic şi sfîrşind cu stressul psiho-emoţional, evidenţiază de asemenea incapacitatea organismului de a reacţiona normal. Cele două componente eferente ale sistemului nervos organo-vegetativ, deşi provin din teritorii diferite ale axului cerebro-spinal, asigură inervaţia dublă şi antagonistă a majorităţii viscerelor, în vederea

autoreglării activității lor contractile sau secretorii și întreținerii echilibrului dinamic al funcțiilor respective.

In general, efectele stimulării simpatice sînt de sens opus celor produse de excitarea parasimpaticului. Dacă una din componente exercită prin veriga chimică mediatoare acțiuni inhibitorii asupra unui organ oarecare, cealaltă componentă provoacă răspunsuri inverse din partea organului interesat. Acolo unde mediatorul adrenergic este stimulator, cel colinergic acționează în sens inhibitor și invers. Regula nu are valoare absolută, întrucît antagonismul simpatico-parasimpatic nu este în unele cazuri adevărat, ci devine interstimulant sau se transforma în veritabil sinergism. Este cazul atît al mediației colinergice gan ganglionare simpatice, ca modalitate de declanșare a verigii adrenergice postganglionare cît și cel al inervației simpatice a glandelor sudoripare, care acționează prin intermediul acetilcolinei.

In plus, cîteva teritorii efectoare avînd numai inervație simpatică (membrană nictitantă, vasele cutanate și musculară) sau parasimpatică (insulele Langerhans) își modifică activitatea în funcție de tonusul centrilor respectivi. Printr-un astfel de mecanism se realizează reacțiile vasomotorii periferice de origine centrală producătoare de paloare sau roșeață a tegumentelor de tipul eritemului pudic, precum și dereglarea neuroreflexă centrală a secreției de insulină produsă de fenomenele de predominență vagală.

Răspunsurile organelor efectoare la stimularea nervilor simpatici și parasimpatici sînt rezumate în tabelul de pe pagina următoare.

Din tabel reiese că stimularea parasimpatică determină la nivelul unor organe efecte inhibitorii, iar din partea altora răspunsuri excitatorii. La fel, simpaticul apare uneori stimulator, alteori inhibitor. Sensul reacțiilor vegetative simpatico-parasimpatice este imprimat de particularitățile fizico-chimice și metabolice ale celulelor efectoare din teritoriul respectiv.

TABELUL

Organ	Parasimpatie	Simpatie
1	2	3
Inimă		
Ritm Forţă de contracţie Conducere	Inhibiţie	Stimulare
Vase		
Piele	-	Constricţie
Muşchi	-	Dilataţie
Viscere abdomino-pelvine	Dilataţie	Constricţie
Coronare	Constricţie	Dilataţie
Plămîni	Constricţie	Dilataţie
Creier	Dilataţie	Constricţie
Glande salivare	Dilataţie	Constricţie
Organe genitale externe	Dilataţie	Constricţie
Muşchi netezi		
Esofag	Contracţie	Relaxare
Cardia	Dilataţie	Contracţie
Stomac	Creşterea tonusului şi peristaltismului	Scăderea tonusului şi peristaltismului
Pilor	Relaxare	Contracţie
Intestin	Creşterea tonusului şi peristaltismului	Scăderea tonusului şi peristaltismului
Rect	Contracţie	Relaxare
Sfincter anal	Relaxare	Contracţie
Vezică (detruser)	Contracţie	Relaxare
Sfincter vezical	Relaxare	Contracţie
Ureter	Contracţie	Relaxare
Bronhii	Constricţie	Dilataţie
Iris	Constricţie	Dilataţie
Muşchi ciliari	Contracţie	Relaxare
Muşchi pilomotori	-	Contracţie
Membrana nictitantă	-	Contracţie
Penis	Erecţie	Ejaculare
Ureter	Variabil cu specia şi starea function.	Variabil cu specia şi starea funcţională
Uter gravid	-	Contracţie
Uter negravid	-	Relaxare
Glande		
Salivare	Stimulare	Stimulare
Nazale	Stimulare	Inhibiţie
Gastrice	Stimulare	Inhibiţie
Pancreatice	Stimulare	Inhibiţie
Sudoripare	-	Stimulare
Insule Langerhans	Stimulare	-
Medulosuprarenala	-	Stimulare
Ficat	-	Glicogenoliză
Metabolism bazal	-	Creştere

In paragraful anterior s-a arătat că efectele de un tip sau altul ale stimulării simpaticoparasimpatice au la bază procese neuroumorale complexe de eliberare fie a acetilcolinei, fie a catecolaminelor, ca primi mesageri, dublate de acţiunea lor asupra organelor efectoare prin intermediul receptorilor membranari colinergici şi adrenergici. Aceştia imprimă, în ultimă instanţă, sensul răspunsurilor induse de stimularea simpatică şi parasimpatică la nivelul diverselor ţesuturi şi organe.

In timp ce sistemul nervos simpatic intensifică activitatea organelor implicate în reacţiile catabolice eliberatoare de energie de tip ergotrop, parasimpaticul activează funcţiile visceralor participante la procesele anabolice de refacere şi restabilire a echilibrului, de tip trofotrop (Hess, 1925).

Asupra inimii, de exemplu, simpaticul acţionează în sens excitator, intensificînd toate funcţiile muşchiului cardiac (forţă de contracţie, fercvenţă, conducere) prin mecanism β-adrenergic, pentru a creşte aportul de sînge şi substanţe nutritive în teritoriul suprasolicitat. Prin acelaşi mecanism, stimularea nervilor simpatici ai inimii provoacă dilataţia coroanelor, în vederea asigurării unui flux sanguin adecvat nevoilor nutritive crescute ale cordului în stare de hiperactivitate. Concomitent, activarea adrenosimpatică dilată musculatura bronhică pentru a uşura schimburile de gaze dintre organism şi mediu.

Efectele inverse ale excitării simpaticului toracic asupra inimii şi căilor respiratorii nu au încă o explicaţie satisfăcătoare. Ele ţin desigur de proprietăţile morfochimice ale musculaturii celor două teritorii efectoare.

Fiind organe dublu inervate, atît cordul cît şi căile respiratorii inferioare prezintă reacţii de sens opus în cazul stimulării parasimpatice. Predominanţa vagală se însoţeşte de deprimarea activităţii ritmice a inimii şi de bronhoconstricţie. Oprirea cordului produsă de excitarea electrică a vagului este însă de scurtă durată, datorită fenomenului de scăpare ventriculară (escape), care face ca muşchiul cardiac să-şi reia activitatea contractilă în plină stimulare vagală. Natura sa pare a fi adrenergică, deoarece nu mai apare la animalul cu cordul spoliat de catecolamine prin rezerpină.

In timp ce vagul influențează indirect circulația, prin acțiunea sa cardioinhibitorie, simpaticul joacă un rol hotărîtor în menținerea tonusului vascular general. Prezența fibrelor simpatice vasoconstrictoare atît la nivelul arterelor mici și mijlocii, cît și în sectorul venos al arborelui vascular, asigură adaptarea circulației la nevoile locale și generale ale organismului, în funcție de tonusul centrilor vasomotori și de conținutul în cataboliți acizi al sîngelui. Ori de cîte ori presiunea sistemică are tendință la scădere, se produc reacții neuroreflexe compensatoare, cu participarea predominantă a nervilor simpaticoadrenergici. Acțiunea locală vasoconstrictoare, a noradrenalinei eliberate este potențată de lansarea concomitentă în circulație a adrenalinei din glanda medulosuprarenală, sub influența impulsurilor sosite de la centrii vasomotori pe calea marelui splanhnic.

In afara acțiunii simpaticomimetice binecunoscute, adrenalina provoacă efecte hiperglicemiante atît directe, rezultate din intensificarea glicogenolizei hepatice, cît și indirecte, prin intermediul complexului hipotalamohipofizocorticosuprarenal, eliberator de ACTH și glicocorticoizi. Stimulînd secreția de hormoni glicocorticoizi, adrenalina circulantă intensifică fenomenul de gliconeogeneză, în vederea refacerii substratului metabolic necesar combustiilor tisulare. Activarea complexului hipotalamohipofizosuprarenal de către adrenalină constituie dealtfel una din modalitățile principale de antrenare a verigii neuroendocrinometabolice la reacțiile ergotrope, nespecifice de apărare, încadrate de Selye (1946) în sindromul general de adaptare.

Contrar sistemului adrenosimpatic care acționează în sens catabolizant și consumptiv, parasimpaticul intervine în sens invers anabolizant. Efectele de tip anabolic în trofotrop ale stimulării parasimpatice sînt mai evidente în teritoriul subdiafragmatic și îndeosebi la nivelul tractusului digestiv. La acest nivel, simpaticul este inhibitor și parasimpaticul devine stimulator. In timp ce motilitatea și secrețiile gastrointestinale sînt activate, respirația și ritmul cardiac scad. La nivelul ficatului, parasimpaticul determină glicogenopexie. Vagotonia din timpul digestiei și somnului favorizează astfel procesele de asimilare și refacere a rezervelor energetice.

Organele excretorii (vezică, uretere) își intensifică de asemenea motilitatea sub influența excitării parasimpatice. Uterul reacționează variabil, după cum este în stare de graviditate sau vacuitate și, bineînțeles în funcție de stadiile ciclului estra.

Glandele sudoripare, splina și membrana nictitantă, deși au numai inervație simpatică,reacționează prin contracție atît la substanțele adrenergice, cît și la cele colinergice. La rîndul său, pupila se dilată sub influența simpaticului și se micșorează în timpul excitării parasimpatice.

Din exemplele date rezultă că activitatea multora din organele prevăzute cu funcții vegetative este sub influența modulatoare a inervației simpaticoparasimpatice. Rolul nervilor vegetativi este deci hotărîtor și indispensabil nu atît în declanșarea răspunsului, ca în cazul inervației motorii somatice, cît și mai ales în reglarea, coordonarea și adaptarea activității organelor efectoare prevăzute cu funcții vegetative la nevoile de moment ale individului. In modul acesta, componenta vegetativă a sistemului nervos asigură răspunsurile neuroumorale și endocrinometabolice adecvate la necesități,permițînd organismului să se adapteze la noille condiții și să se comporte ca un tot unitare.

Prin același mecanism al reacțiilor neuroendocrinometabolice de reglare și control se realizează autoreglarea circulației, respirației, digestiei, excreției, temperaturii corporale și diverselor metabolisme, asigurînd stabilitatea mediului intern, semnalată inițial de Cl.Berbard (1878) și denumită ulterior homeostazie (Cannon,1932). La baza proceselor homeostazice stau fenomene adaptative de predominanță simpatică sau parasimpatică , produse prin stimularea neuroreflexă a structurilor vegetative centrale care - după cum se știe - scapă total sau parțial controlului conștient al scoarței cerebrale. Este cazul reflexelor somatovegetative respirator, vasomotor, pupilar, salivar, faringian, vezical, genital etc.

Reacțiile neurovegetative compensatoare de autoreglare și control a funcțiilor de întreținere a organismului sînt precedate de procese complexe de integrare și prelucrare a informațiilor sosite pe căile aferente la nivelul centrilor organovegetativi din axul cerebrospinal. In afara rolului său efector, sistemul nervos vegetativ

îndeplinește astfel un important rol integrativ la nivel central, care va fi discutat în continuare.

7. Rolul integrativ al sistemului nervos vegetativ

Sistemul nervos vegetativ coordonează și adaptează pe cale nervoasă și umorală activitatea tuturor organelor implicate în menținerea echilibrelor dinamice ale funcțiilor vitale. Dacă la periferie căile, locul și modul de acțiune a structurilor nervoase vegetative sînt relativ distincte, la nivelul intranevraxial au loc fenomene de intricare somatovegetativă de o complexitate deosebită. Cercetările histochimice și electrofiziologice efectuate în ultimile decenii au precizat că elementele vegetative din formația reticulată a trunchiului cerebral, diencefal, rinencefal și scoarța cerebrală se găsesc morfologic și funcțional în strînsă legătură cu structurile somatice, realizînd integrarea complexă a funcțiilor organovegetative cu cele ale vieții de relație.

In prezent, dispunem de un volum impresionant de date analitice, referitoare atît la reprezentarea vegetativă nevraxială, cît și la distribuția mediației chimice colinergice și adrenergice centrale. Mediația colinergică reprezintă după Laget (1970), aproximativ 80 % în talamus și nucleul caudat, 75 % în cerebel, 35 % în trunchiul cerebral și 30 % în neocortex.

La rîndul său, mediația adrenergică predomină la nivelul formației reticulate mezencefalodiencefalice, iar cea serotoninergică în hipotalamus și rinencefal. Prin procese enzimochimice insuficient cunoscute, structurile vegetative cerebrospinale au capacitatea de a integra și prelucra informațiile primite atît pe calea sensibilității specifice talamocorticale, cît și prin intermediul aferențelor nespecifice ale formației reticulate (FR), în vederea elaborării reacțiilor compensatoare, de adaptare a funcțiilor somatovegetative la condițiile impuse de mediul extern sau intern.

Componenta vegetativă centrală este reprezentată de centrii și căile nervoase simpatice și parasimpatice existente de-a lungul întregului nevrax, de la scoarța cerebrală și pînă la măduva sacrată.

După Hermann și Cier (1970), centrii nervoși vegetativi

sînt de două feluri ; de comandă şi de integrare. Primii sînt localizaţi în măduvă, bulb şi mezencefal, iar ceilalţi în FR, hipotalamus, talamus şi scoarţă cerebrală. Ei realizează trei modalităţi de integrare, a căror scop comun este de a armoniza funcţiile vitale şi a asigura echilibrele fizice, chimice, indispensabile homeostaziei.

a) Integrarea vegetativă propriu-zisă se realizează cu participare exclusivă simpaticoparasimpatică prin mecanismul antagonismului interstimulant, descris altă dată de Danielopolu (1954). Tipic din acest punct de vedere este cazul autoreglării presiunii sanguine.

b) Cea de a doua formă de integrare este integrarea somatovegetativă realizată prin întrepătrunderea uneia sau mai multora din funcţiile vegetative cu manifestări ale vieţii de relaţie. Această formă apare cu atît mai complexă cu cît structurile nervoase care o realizează sînt mai diferenţiate, atingînd cel mai înalt grad la nivelul scoarţei cerebrale, locul proceselor de înaltă diferenţiere şi integrare (fig. 168).

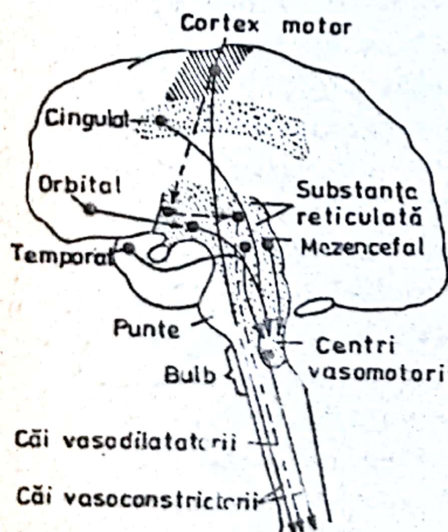


Fig. 168
Arii cerebrale implicate în reglarea nervoasă a circulaţiei

Prezenţa centrilor vegetativi în imediata vecinătate a ariilor somatice şi asociative corticale asigură apariţia reacţiilor reflexe vegetative, necesare pregătirii şi desfăşurării în limite normale a diferitelor forme de activitate cerebrală. Prin acest mecanism, contracţia musculaturii striate, de pildă, ca manifestare somatică, se însoţeşte de vasodilataţie locală şi aport sanguin crescut chiar de la începutul activităţii contractile a muşchiului. Tulburările vasomotorii asociate hemiplegiei de origine corticală sînt de altfel clasice, iar modificările pupilare şi lăcrimarea din timpul stimulării zonei motorii a

mușchilor extrinseci ai ochiului sînt bine cunoscute.

După Guyton (1966), atît cortexul motor, cît și cel premotor ar elabora, în urma integrării și prelucrării aferențelor senzoriale specifice și nespecifice sosite la scoarță, nu numai răspunsuri somatice, ci și vegetative. Excitarea electrică a girusului sigmoid anterior, de exemplu, provoacă efecte presoare și tahicardie de natură adrenosimpatică în timp ce stimularea circumvoluției suprasilviene produce vasodilatație, hipotensiune, apnee și intensificarea motilității intestinale pe cale parasimpatică.

Numeroase alte arii corticale participă la procesele de integrare superioară somatovegetativă, caracteristice scoarței cerebrale. In ariile 6, 8 și 9 ale cortexului premotor au fost puse în evidență grupe de celule nervoase vegetative implicate în reglarea digestiei, sudației și secreției urinare, a căror scoatere din funcțiune determină accelerarea tranzitului intestinal, hiperhidroză și tulburări de micțiune. La rîndul său, contracția detrusorului și relaxarea sfincterelor este sub controlul centrilor vezicali din lobul paracentral. Un centru stimulator al contracțiilor uterine a fost găsit în partea internă a cortexului motor. Efecte inverse, de inhibare a activității sexuale se obțin prin excitarea lobului piriform din rinencefal. Impreună cu nucleii amigdalieni, acesta reglează activitatea organelor sexuale și comportamentul alimentar. In timp ce ablația lobului piriform determină hipersexualitate, stimularea amigdalei atrage după sine ingestie de alimente asemănătoare cu cea produsă de excitarea lobilor olfactivi.

Aceste cîteva exemple, demonstrează că ariile vegetative corticale sînt implicate profund în integrarea și coordonarea diferitelor forme de activitate somatovegetativă.

Controlul cortical al funcțiilor vegetative și psihoemoționale se exercită însă prin intermediul centrilor organovegetativi diencefalomezencefalici și bulbomedulari. Locul de primă importanță din acest punct de vedere revine hipotalamusului.

Ca principal centru subcortical de integrare vegetativă hipotalamusul primește informații din întreg organismul care determină, după caz, fie răspunsuri somatovegetative motorii sau psihoafective, fie diferite reacții neuroendocrine, cu participarea obli-

gatorie a hipotalamusului anteromedian ca loc de formare a factorilor eliberatori ai celor şapte hormoni adenohipofizari.

c) Interrelaţiile neuroendocrine constituie cea de a treia formă de integrare vegetativă. Majoritatea aferenţelor senzoriale specifice şi nespecifice influenţează prin intermediul FR şi complexului hipotalamohipofizar secreţia glandei hipofize prin mecanismul activării sau inhibării factorilor de eliberare a tropilor hipofizari cu răsunetul funcţional corespunzător la nivelul glandelor şi organelor ţintă.

La rîndul lor, produşii de secreţie ai principalelor glande endocrine controlează activitatea secretorie a hipofizei prin acelaşi mecanism al afectării releasing-factorilor de origine hipotalamică în vederea restabilirii echilibrului. Tipic este cazul ACTH-ului, stimulator al secreţiei de glicocorticoizi a cărui lansare în circulaţie este inhibată de excesul de cortizon sau hidrocortizon circulant, ca urmare a blocării factorului eliberator respectiv din hipotalamus.

Fenomene similare de autoreglare a tropilor hipofizari cu participarea produşilor de secreţie ai glandelor ţintă pe de o parte şi a factorilor eliberatori hipotalamici pe de alta, au fost descrise pentru toţi hormonii hipofizei anterioare.

Revenind la reacţiile somatovegetative de natură hipotalamică, este de subliniat că în timp de ajustările vasomotorii, sudorale şi hidroelectrolitice din termoreglare se realizează pe cale vegetativă simpaticoparasimpatică, frisonul termic este o manifestare pur somatică. La rîndul său, comportamentul alimentar controlat de centrii foamei din hipotalamusul lateral antrenează de asemenea ambele sectoare ale sistemului nervos. In strînsă conexiune morfofuncţională cu nucleii simpatici din hipotalamusul posterior se găsesc centrii ergotropi vasoconstrictori, cardioacceleratori şi termogenetici. Excitarea lor directă sau reflexă declanşează o gamă variată de fenomene de predominanţă simpatică, reprezentate de tahicardie, hipertensiune, midriază şi hiperglicemie, însoţite de reacţii motorii şi afective de agresivitate. Fenomene similare produc descărcările brutale de adrenalină, care străbătînd cu uşurinţă bariera hematoencefalică numai la nivelul hipotalamusului posterior, provoacă simularea FR diencefalice ascendente, din care acesta face parte şi prin intermediul

ei, activarea scoarței cerebrale.

Hipotalamusul anterior, este, din contra, sediul centrilor trofotropi de natură parasimpatică, prevăzuți cu proprietăți vasodilatatorii, termolitice și neurosecretorii. Excitarea osmoreceptorilor Verney, din imediata vecinătate a nucleului supraoptic, de către presiunea osmotică crescută a plasmei sanghine, determină pe plan somatic actul comportamental adecvat procurării și ingestiei de apă, iar pe plan vegetativ, hipersecreția de hormon antidiuretic în hipotalamusul anterior și depozitat doar în retrohipofiză, în vederea lansării în circulație la nevoie și restabilirii echilibrului osmotic prin antidiureză. Este un alt exemplu de integrare și activitate somatovegetativă conjunctă, realizată cu participarea obligatorie a hipotalamusului.

Strîns legată morfologic și funcțional de hipotalamus este FR a trunchiului cerebral, al cărui rol integrativ este de asemenea bine cunoscut. Prezența centrilor organovegetativi în feutrajul polineuronal al căilor nespecifice aferente și eferente reticulare asigură condiții optime de integrare a informațiilor sosite pe cale nervoasă sau umorală în vederea elaborării reacțiilor comportamentale și vegetative corespunzătoare.

De menționat că cu cît coborîm spre bulb și măduvă, cu atît rolul de integrare și control neuroreflex al funcțiilor somatovegetative este mai limitat. Dacă la nivel mezencefalic componenta somatică este încă suficient de pronunțată, în cazul reflexelor oculocefalogire, reglarea circulației cu ajutorul centrilor vasomotori bulbari se realizează prin mecanisme neuroreflexe exclusiv vegetative.

Homeostazia circulatorie este, de exemplu, după cum se știe consecința reacțiilor neuroumorale compensatoare determinate de variațiile în plus sau în minus ale presiunii și gazelor sanghine. Detectarea acestor variații se face prin zonele reflexogene sinocarotidiană și endocardoaortică, ale căror elemente sensibile la modificările presionale și de compoziție a sîngelui fac oficiul de traductor al semnalelor preso- și chemoreceptoare în influx nervos. In condiții normale, atît hipo-, cît și hipertensiunea de la nivelul zonelor reflexogene provoacă reacții reflexe de sens invers, în vederea restabilirii echilibrului tensional. Modificînd frecvența cardiacă și te-

nusul vascular, aceste reacţii afectează ambii factori implicaţi în menţinerea şi adaptarea presiunii sanguine la necesităţi. Ori de cîte ori presiunea cu care sîngele circulă prin vasele mari are tendinţă la scădere, se produc fenomene de predominanţă simpatică, reprezentate de tahicardie şi vasoconstricţie care, crescînd debitul cardiac şi rezistenţa periferică, corectează prompt tulburarea circulatorie. Prin acest mecanism neuroreflex, se evită căderea presiunii sanguine în timpul trecerii de la clino- la ortostatism, precum şi prăbuşirile brutale de tensiune în cazul hemoragiilor mici şi mijlocii. Dacă, din contra, presiunea cu care sîngele ajunge la nivelul zonelor reflexogene depăşeşte valorile normale, apar reacţii reflexe de natură parasimpatică, de tip cardioinhibitor şi vasodilatator. In modul acesta, presiunea reglează presiunea, aşa cum spunea Morat, prin mecanismul conexiunii inverse al reacţiilor de feed-back, iar creşterile din timpul efortului fizic, emoţiilor şi suprasolicitărilor neuropsihice, sînt reduse la minimum.

Acestea sînt doar cîteva din aspectele rolului integrativ al sistemului nervos vegetativ. Celelalte aspecte ale autoreglării şi adaptării funcţiilor vegetative la solicitările din afara şi interiorul organismului prin mecanisme neuroreflexe centrale au fost prezentate la capitolele consacrate reglărilor neuroumorale ale marilor funcţii,

METODE DE EXPLORARE PARACLINICA A SISTEMULUI NERVOS

I. ELECTROENCEFALOGRAFIA

Electroencefalografia este metoda de înregistrare a activității bioelectrice a creierului.

Bazele electrochimice ale activității neuronale au fost deja expuse în capitolele anterioare (vezi fiziologia neuronului).

Electrogeneza corticală

Originea ritmurilor electroencefalografice a fost multă vreme discutată, deoarece ani de-a rîndul s-a considerat că activitatea bioelectrică a creierului ar fi o sumare a postpotențialelor neuronale, fără ca dendritele să aibă vreun rol.

Au urmat cercetări care din contra, au supraestimat rolul dendritelor în electrogeneza creierului, iar teoriile moderne grupează ambele păreri, la care adaugă importanța nevrogliei în modularea excitabilității neuronale.

Aspectul E.E.G. - înregistrat se datorește deci unui răspuns cuplat neuronal, (dar nu obligator unui răspuns al neuronilor corticali), la impulsurile nervoase venite din sistemul activator ascendent - pe calea formației reticulate. Zone de scoarță cerebrală izolate, emit activitate bioelectrică, fără intervenția altor etaje subjacente, deși în totalitatea interacțiunilor cortex-subcortex, formațiunile subcorticale emit activitate bioelectrică dar mai puțin ritmică.

Ar fi de dat numai exemplul "reacției de oprire a ritmului alfa" pe EEG, în momentul deschiderii ochilor și înlocuirii acestuia cu un ritm mai rapid, de origine subcorticală - pentru a evidenția rolul formațiunii reticulate activatoare mezencefalodiencefalice asupra activității cortexului.

Privind aspectul EEG legat de ontogenie, este locul să amintim că odată cu dezvoltarea morfofuncțională a neuronilor, aspectul EEG se modifică, proces în care participă mai puțin desăvîrșirea procesului de mielinizare, cît în special dezvoltarea dendritelor.

Marinescu și colab.încă din 1936 a arătat că aspectul elec-

troencefalografic al cobaiului nou-născut diferă de cel al pisicii nou-născute pentru că la naștere scoarța cobaiului este maturizată.

Jasper și colab. în 1937 au înregistrat potențiale electrice spontane la cobai în a 48-a zi de gestație, în timp ce la iepuri, abia după o săptămînă de la naștere se înregistrează o activitate bioelectrică cerebrală ritmică.

La embrionul de găină această activitate se înregistrează încă din a 13-a zi de incubație din totalul de 21 zile, în timp ce la maimuța Maccacus Rhesus, abia după 2 ani de la naștere se observă traseul EEG asemănător cu al adultului.

Atît la om cît și la multe specii animale, la naștere, neuronii au dezvoltat în special pericarionul, iar dendritele sînt foarte puțin dezvoltate. Pe măsura maturării sistemului nervos central și deci a dezvoltării morfofuncționale a dendritelor, activitatea electrică spontană este tot mai evidentă, ceea ce explică înlocuirea ritmurilor electroencefalografice lente, cu altele rapide și ample într-o primă perioadă, iar apoi stabilizarea către vîrsta adultă la un ritm intermediar.

Istoricul electroencefalografiei este destul de greu de făcut, deoarece primele încercări de a înregistra activitatea electrică spontană a creierului sînt puțin controversate.

Fiziologul englez Caton (1874) are meritul de a evidenția pentru prima dată biocurenții cerebrali la iepure și maimuță, cu ajutorul unui galvanometru și cercetătorul rus Danilevski (1976) la cîine. Mai tîrziu Beck (1890), Lariondov(1898) și Kaufmann (1904) înregistrează activitatea electrica spontană corticală la cîine pe hîrtie fotografică descriind 7 ritmuri corticale, iar cercetările lui Pravdici-Neminski (1913) aduc substanțiale precizări asupra frecvenței ritmurilor corticale, introducînd termenul de "electrocerebrogramă".

La om - prima înregistrare a activității bioelectrice cerebrale a fost efectuată de către Hans Berger din Jena în 1924, prin plasarea electrozilor de culegere pe pielea capului dînd și denumirea de "electroencefalogramă" - graficului obținut.

Același cercetător descrie ritmul alfa și beta la om, descrie fenomenul de oprire al ritmului alfa sub influența unor stimuli psiho-senzoriali.

Urmează cercetările lui Gibbs, Davis, Lennox, Jasper care au precizat aspectele normale şi patologice ale electroencefalogramei la om.

In ţara noastră, încă din 1935 se impun cercetările lui Marinescu, Sager, Kreindler şi Ionescu-Sineşti în domeniul studierii maturaţiei cerebrale, iar mai recent cercetările lui Arseni şi colab. se impun pe plan mondial.

Aparatura şi tehnica de înregistrare a electroencefalogramei

Primul electroencefalograf ce a folosit înregistrarea pe hîrtie cu cerneală datează încă din 1935.

Mai tîrziu - pînă în zilele noastre, aparatura de înregistrare s-a tot perfecţionat - folosindu-se la ora actuală aparate dotate cu sisteme electronice şi tranzistorizate de amplificare, pentru că biocurenţii cerebrali avînd o tensiune cuprinsă între 5 şi 100 μV, ei trebuiesc amplificaţi pentru studiere de măcar 1.000.000 de ori . Sistemul de înscriere este acelaşi ca la electrocardiograf, folosindu-se peniţe cu cerneală, hîrtie carbon sau simpla vizualizare a fenomenelor bioelectrice pe un ecran fluorescent. Electrozii folosiţi sînt confecţionaţi din argint sau dintr-un aliaj de plumb cu cositor, înveliţi în comprese de tifon şi îmbibaţi cu soluţie clorura-sodică 20 ‰.

In majoritatea cazurilor folosim electrozi discoidali cu diametrul de 0,5-1 cm şi o grosime de 1-2 mm, plasaţi pe pielea capului după degresarea cu alcool, sau prin intermediul unor paste bune conducătoare în cazul nou-născuţilor şi a înregistrărilor de durată din timpul somnului.

Se poate înregistra şi activitatea bioelectrică de la baza creierului folosind electrozi sfenoidali sau electrozi timpanici pentru explorarea lobului temporal.

Electrozii plasaţi pe scalp sînt menţinuţi fie cu ajutorul unor benzi de cauciuc sau material plastic, fie cu ajutorul unor căşti împletite din benzi de cauciuc ce permit o mai bună contenţie a acestora.

Hîrtia de înregistrare se derulează cu viteze variabile cuprinse între 7,5 mm/sec. şi 60 mm/sec în funcţie de necesităţi.

Electroencefalograful se consideră etalonat dacă peniţele au o deplasare de 10 mm pentru o tensiune de 100 μV, manevră obli-

baterie înaintea oricărei înregistrări.

Înregistrarea EEG se face în condiții de repaus, bolnavul fiind în stare de veghe, cu ochii închiși sau legați cu o bandă de tifon, relaxat psihic și muscular. Bolnavul poate fi culcat pe pat dacă starea generală nu-i permite așezarea pe un scaun obișnuit - sau într-un fotoliu mai comod.

Examenul EEG nu are contraindicații. Pentru înregistrările activității bioelectrice cerebrale se folosesc derivații monopolare și bipolare.

Derivațiile monopolare folosesc ca și la EKG un electrod activ plasat în diverse zone pe pielea capului și un electrod indiferent plasat pe zona mentonieră, la lobulul urechii sau la baza nasului. Aceste derivații culeg activitatea bioelectrică de profunzime a creierului.

Derivațiile bipolare, sînt mai des folosite permițînd aplicarea pe scalp a doi electrozi activi (fig.169).

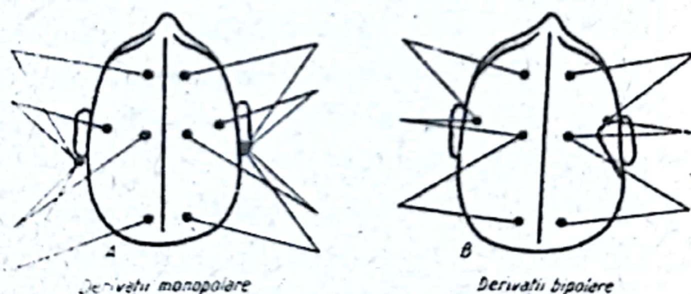


Fig. 169 - Derivații monopolare (A) și bipolare (B)

Aranjarea electrozilor se face diferit pentru culegerea biopotențialelor cerebrale în sens longitudinal, transversal și oblic în vederea localizării cît mai corecte a focarului patologic (fig. 170).

Ritmuri EEG de veghe și de somn

A. Electroencefalograma în stare de veghe

Traseele EEG evidențiază o serie de unde care în funcție de frecvența lor pe secundă au putut fi împărțite în :

- ritmul alfa (α) - are o frecvență de 8-13 c/sec.și o amplitudine cuprinsă între 10 și 100 μV.

La adult frecvenţa medie este de 10 c/s iar la bătrîni de 8-9 c/s. Acest ritm este bine exprimat în derivaţiile de culegere posterioară.

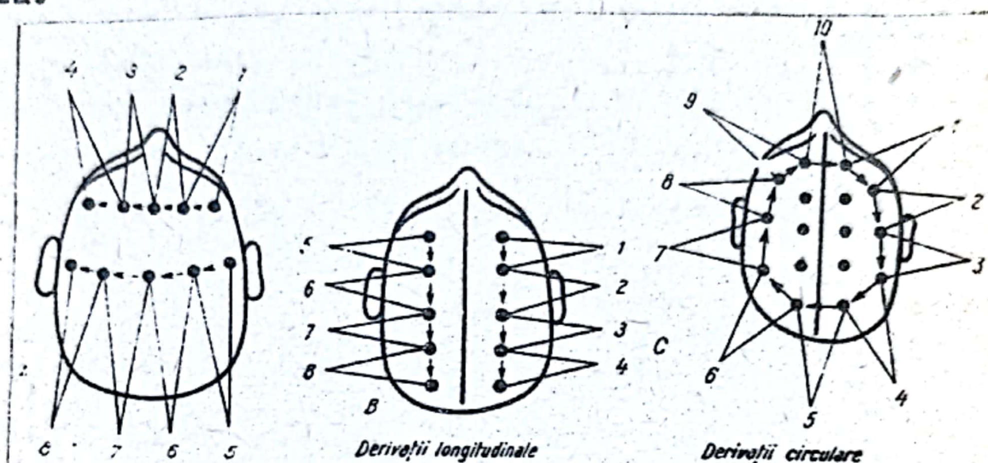


Fig. 170 - Derivaţii transversale (A), longitudinale (B) şi circulare (C).

Este un ritm regulat, organizat uneori în fusuri - care reprezintă peste 50 % din aspectul traseului EEG la adultul în stare de veghe. Işi modifică frecvenţa şi amplitudinea la diverşi stimuli, în special la cei luminoşi cînd poate dispare. Acest fenomen este cunoscut sub denumirea de "reacţie de blocare" sau "de oprire" a ritmului alfa şi apare la deschiderea ochilor (Berger), la auzirea unui sunet puternic, în stări de emoţie sau în timpul unui calcul mintal (fig. 171).

Nu putem obţine ritmul alfa decît în condiţii de perfectă linişte psiho-somatică.

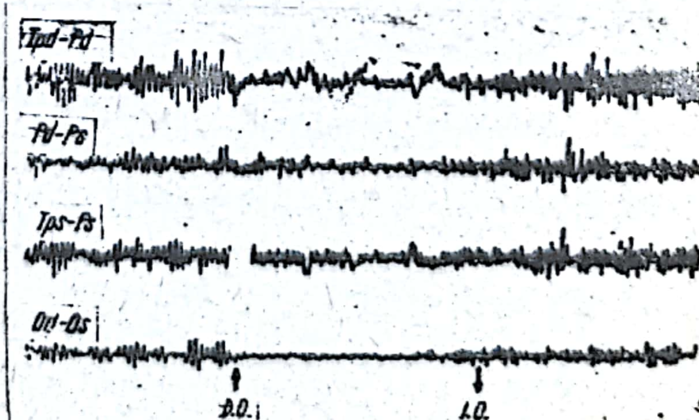


Fig. 171 - Ritmul alfa şi fenomenul "de blocare" la stimulii luminoşi.

Ritmul beta (β) are o frecvenţă de 14-30 c/s, şi o amplitudine de 5-30 µV; este neregulat şi asimetric, inconstant. Se înregistrează mai frecvent în regiunea frontală, rolandică, parietal-anterior şi temporal anterior - mai exact în ariile motorii. Acest ritm nu reacţionează la stimulii luminoşi dar poate fi blocat de unii stimuli proprioceptivi (strîngerea pumnilor)cît şi de excitanţii tactili. Se confundă cu paraziţii curentului de reţea.(fig. 172).

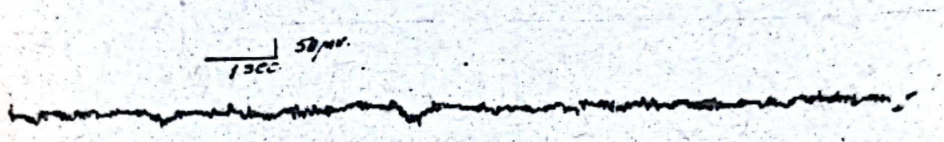


Fig. 172 - Ritmul beta (β)

Ritmul theta (θ) are frecvenţa cuprinsă între 5-7 c/s. cu amplitudinea de 40-70 µV. Este ritmul ce predomină pe traseul EEG al copilului de 2-6 ani, iar la adult are un procentaj doar de 10-15 % existent în regiunile parietale şi temporale. Nu se blochează la stimulii luminoşi şi nici la cei proprioceptivi deşi poate creşte în incidenţă şi amplitudine la emoţii. Prezenţa sa în anumite derivaţii indică aspect iritativ cerebral (fig. 173).

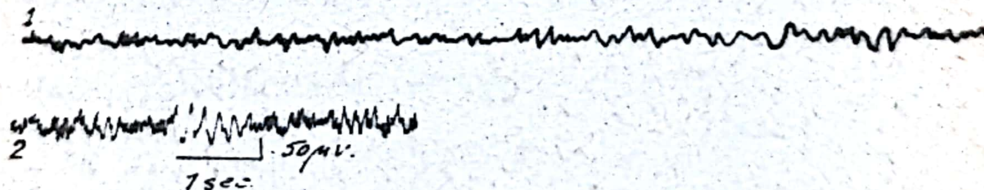


Fig. 173 - Ritmul theta (θ) (1-theta sinusoidal; 2-theta ascuţit).

Ritmul delta (Δ) este un ritm fiziologic al sugarului iar la adult apare uneori în derivaţiile posterioare, dar se blochează la stimulii luminoşi (fig.).

Mai există o serie de ritmuri secundare, cu importanţă în special funcţională şi care depăşesc cadrul expunerii noastre (ritmul π, λ).

La foetusul de om se pot înregistra biopotenţialele corti-

cale fie prin plasarea electrozilor de culegere direct pe abdomenul mamei, fie direct pe scalpul fetusului în timpul nașterii.(fig. 174)

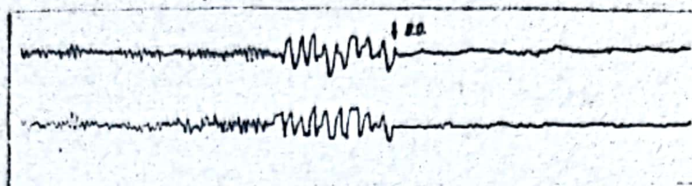


Fig. 174 - Ritm Δ posterior (3-4 c/s)blocat la deschiderea ochilor.

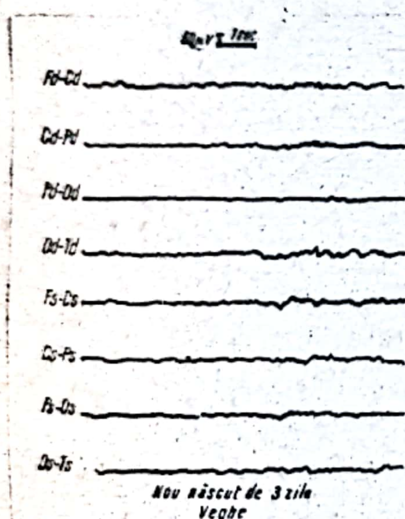


Fig. 175
EEG la nou născut de 3 zile în stare de veghe.

De la vîrsta de 5 luni de viață intrauterină se manifestă activitatea bioelectrică corticală, evidențiată prin trasee cu lungi perioade de liniște electrică, întrerupte de salve de unde cu frecvență de 5-8 c/s și de 1-2 c/s ce durează 1-2 secunde. Amplitudinea acestei activități nu depășește 15-20 µV.

Pe măsură ce sarcina evoluează spre termen, se observă apariția unei activități bioelectrice cerebrale continue, cu ritmul de bază delta de mică amplitudine.

După naștere, pe măsura dezvoltării sistemului nervos, frecvența ritmurilor EEG crește.(fig. 175)

Astfel dacă în primul an de viață este prezent ritmul cu 3-4 c/s, pe măsura înaintării în vîrstă frecvența ritmurilor crește, încît la 8-9 ani se ajunge la un ritm de 8-9 c/s.(fig. 176).

In acelaș timp se observă și o diferențiere topografică a ritmurilor ca la adult, încît se trece de la ritmurile în bandă delta și theta la cele alfa în regiunea occipitală și apariția ritmului rapid beta în regiunea rolandică.

In primul an se menține și o asimetrie bioelectrică, ce poate persista pînă la vîrsta de 8-9 ani (mai prezent în derivațiile temporale stîngi), denotînd deosebiri zonale de maturizare cerebrală. (fig. 177)

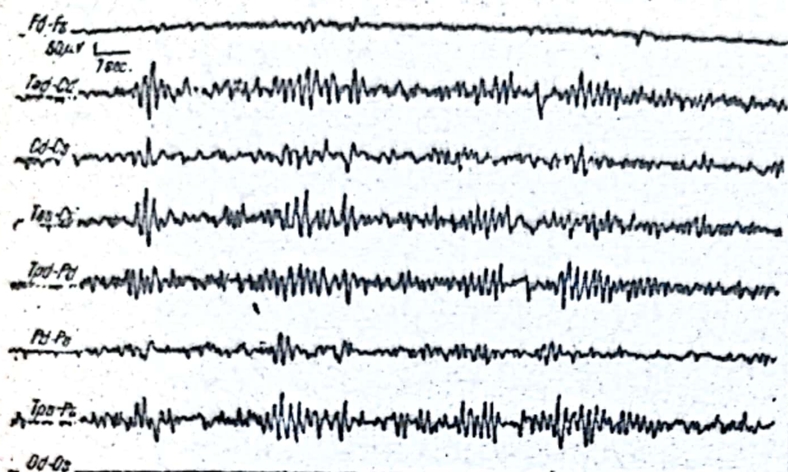


Fig. 176

EEG la 5 ani (theta)

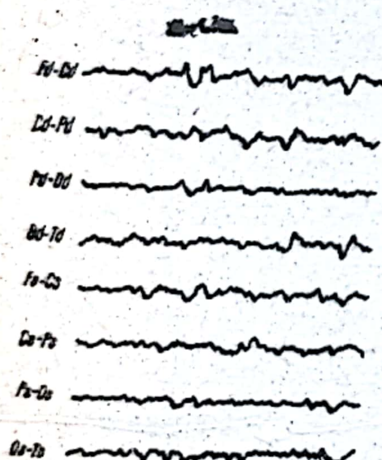


Fig. 177
Asimetrie EEG la 11 luni

La adult prezenţa unei asimetrii interemisferice pune problema unor aspecte de suferinţă cerebrală.
Se poate considera că în jurul vîrstei de 17-18 ani la băieţi şi 14-15 ani la fete se termină procesul de maturizare cerebrală, ceea ce se traduce pe EEG prin prezenţa unor simetrii perfecte şi predominenţa ritmului alfa.

Acest aspect se menţine pînă în jurul vîrstei de 55-6o ani după care ritmul alfa devine mai lent (8-9 c/s), creţe incidenţa ritmurilor rapide în derivaţiile anterioare, iar în cele temporale predomină ritmul theta.

B. <u>Electroencephalograma în timpul somnului</u>

Electroencefalograma din starea de veghe se deosebeşte net de aspectul din timpul somnului, indiferent dacă acesta este fiziologic sau indus prin folosirea substanţelor hipnotice.

Loomis şi colab. (1937) descriu somnului mai multe faze fiecare din ele avînd un alt aspect electroencefalografic. (fig. 178)

<u>Stadiul A - sau faza de relaxare -</u> se caracterizează

prin scăderea frecvenţei şi amplitudinii ritmului alfa (α)

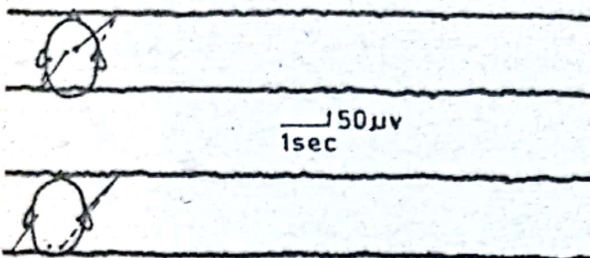
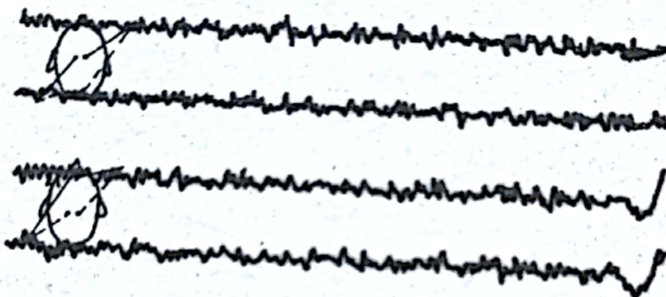


Fig. 178

Trasee EEG în somn

A.

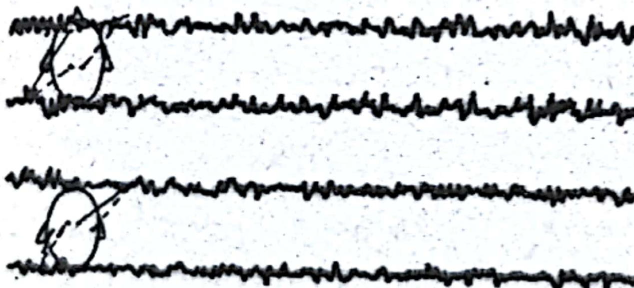
A- faza de relaxare;



B

B- faza de somnolenţă

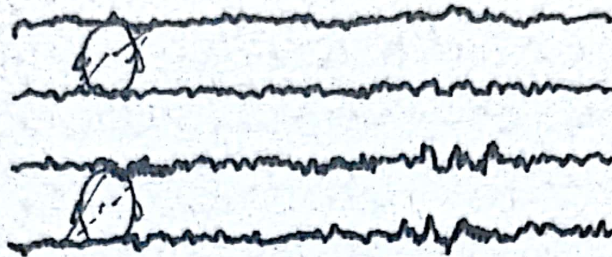
<u>Stadiul B</u> - <u>sau faza de somnolenţă</u> prezintă pe EEG unde sărace alfa şi theta aplatizate (B).



C

C- faza de somn superficial ;

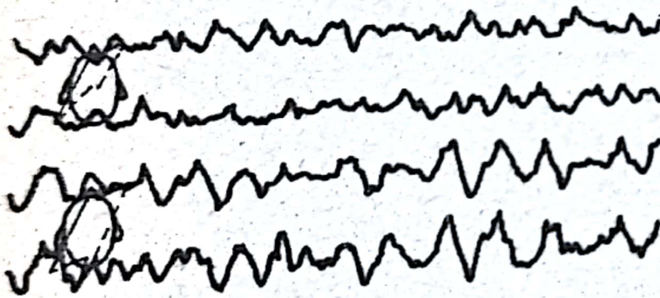
<u>Stadiul C - sau faza de somn superficial</u> cu predominenţa ritmului theta plat, dar apar sporadic frecvenţe rapide (12-14c/s) şi vîrfuri lente bifazice pe vertex (C).



D

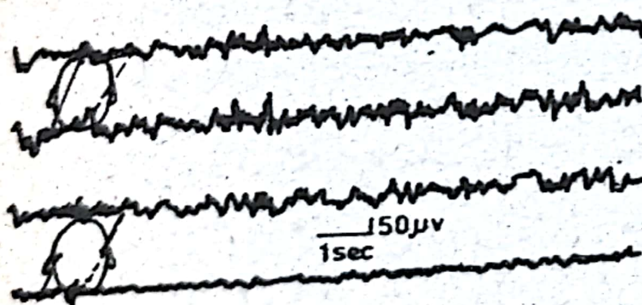
D- faza de somn uşor;

Stadiul D – faza de somn uşor – conţine numai unde lente în bandă theta şi rare delta. In regiunea vertexului apar complexele K (o undă lentă pozitivă, urmată de altă undă lentă negativă cu amplitudinea 150-200 µV) (D). Aceste complexe sînt considerate a fi potenţiale evocate la stimulii auditivi.



E

E- faza de somn profund



F

F- faza de somn paradoxal

Stadiul E – sau faza de somn profund în care traseul EEG înregistrează numai unde lente delta – în toate derivaţiile, cu apariţia complexelor K (E).

Alţi autori printre care Passouant (1965) descriu somnului doar trei stadii – în care le grupează pe cele descrise.

Dement şi Jouvet (196o) au precizat o nouă fază a somnului şi anume "somnul de activaţie" sau paradoxal. (F).

In această fază înregistrările poligrafice au pus în evidenţă mişcări ale globilor oculari, accelerarea pulsului, neregularitatea respiraţiei şi slăbirea pînă la dispariţia a E.M.G.

Electroencefalografic - somnul paradoxal - se caracterizează prin prezenţa undelor rapide (7-9 c/s), de amplitudine mică iar pe vertex apar "undele de dinţi de fierăstrău" (theta).

Copiii au faze de somn ca şi adulţii, dar trec mai rapid de la o fază la alta.

La nou născut, electroencefalograma evidenţiază 2 stadii de somn:

- Stadiul I cu EEG lentă şi tonusul muscular evident (pumnii strînşi) (fig. 179 A)

- Stadiul II - cu unde rapide pe EEG şi de mică amplitudine tonus muscular abolit (fig. 179 B).

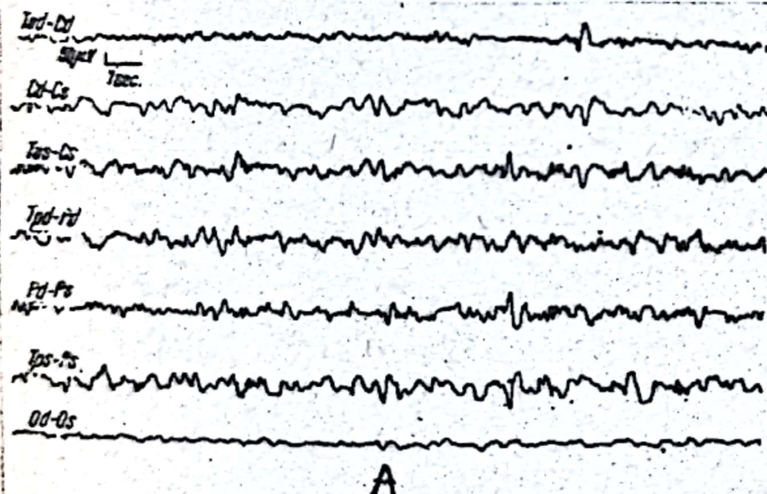
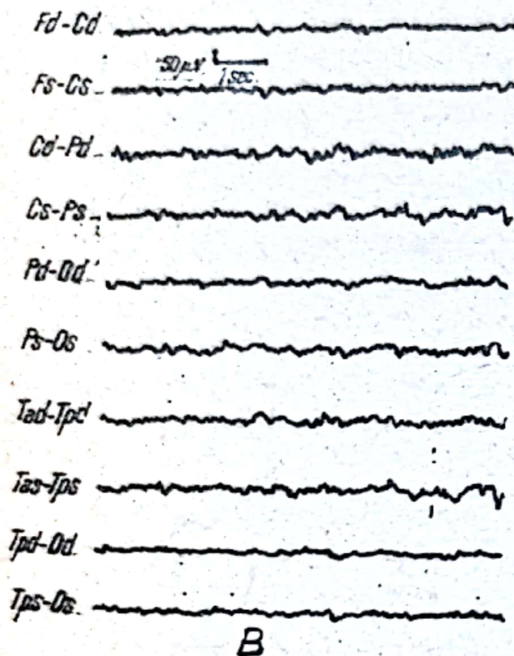


Fig. 179
EEG în somn la nou născut.

Este cazul să amintim că şi în cursul unei zile pot apare modificări EEG dar necaracteristice legate în special de oboseala nervoasă a individului. Dacă dimineaţa după o odihnă bună, EEG evidenţiază un traseu cu ritm alfa dominant, regulat şi bine voltat, la sfîrşitul zilei de muncă acest ritm este înlocuit cu ritmuri rapide(beta)caracteristice stărilor de încordare nervoasă şi emoţiilor.

Aspecte patologice EEG

Trebuie de precizat, că atît în stare fiziologică cît şi



patologică se întîlnesc pe traseul EEG aceleaşi ritmuri, doar că frecvenţele lente sînt caracteristice la adult unor procese de suferinţă cerebrală, în timp ce nou-născutul le are în mod fiziologic.

Sistemul nervos central, fiind un mare consumator de oxigen şi de glucoză, stările dismetabolice, anoxia, infecţiile, intoxicaţiile, comprimările date prin dezvoltarea proceselor tumorale - toate sînt capabile să producă răspuns bioelectric lent şi sincronizat din partea neuronilor afectaţi, cu apariţia pe EEG a undelor de suferinţa - delta.

Exemplificăm prin cîteva aspecte EEG mai caracteristice:

a) <u>Complexul "vîrf-undă" sau polivîrf - undă</u> (3 c/s), în descărcări sincrone şi bilateral, este caracteristic epilepsiei (petit-mal, grand-mal) deşi în procentaj mic poate fi întîlnit şi în traumatismele cerebrale sau în encefalite (fig. 180)

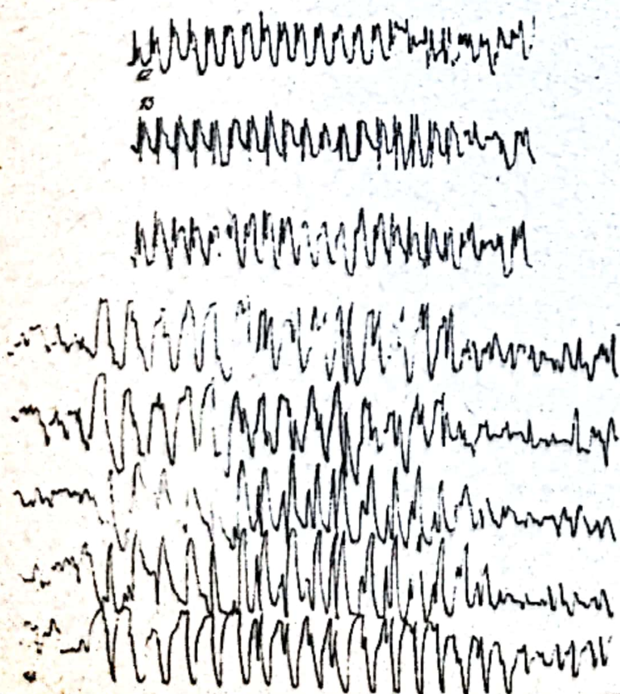


Fig. 180

Complexe vîrf-undă în epilepsie.

Datele electroencefalografice trebuiesc totdeauna corroborate cu examenul clinic amănunţit, iar EEG nu rămîne decît un examen complementar ce poate furniza date în plus clinicianului.

b) Reducerea sau absenţa globală a activităţii bioelectrice poate fi întîlnită în stop cardiac, în hemoragii masive, în stările comatoase profunde (fig. 181), în timp ce absenţa acestei activităţi doar într-o zonă bine delimitată ridică suspiciunea unei tumori cerebrale, a unui chist mare sau a unui hematom extradural sau subdural (fig. 182).

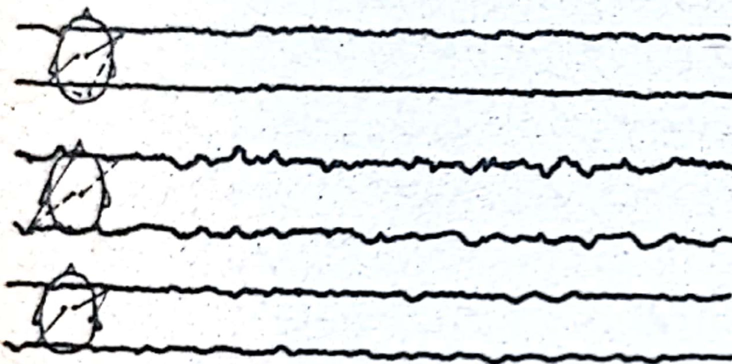


Fig. 181 - Reducerea activităţii EEG în hemoragie masivă

c) Scăderea în amplitudine a ritmului de fond (sub 1o-2o µV) se poate întîlni în nevroze şi psihoze, în anumite dezechilibre endocrine (hipotiroidie), în arteriosclerose cerebrale (fig. 183).

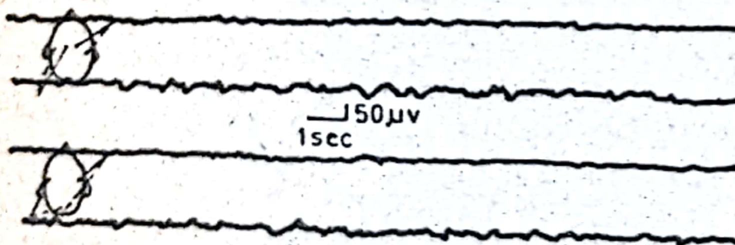


Fig. 182 - EEG în hematom subdural drept.

d) Scăderea frecvenţei ritmului de fond şi predominarea unui ritm theta generalizat - se întîlneşte în diverse intoxicaţii (etilism cronic), sechele postmeningo-encefalitice, arterioscleroză cerebrală, traumatisme craniocerebrale, în tumorile profunde (adenom de hipofiză) etc., dar şi în tulburările de comportament atît ale copilului mare cît şi ale adultului (fig. 184).

e) Prezenţa unui ritm theta localizat într-o oarecare

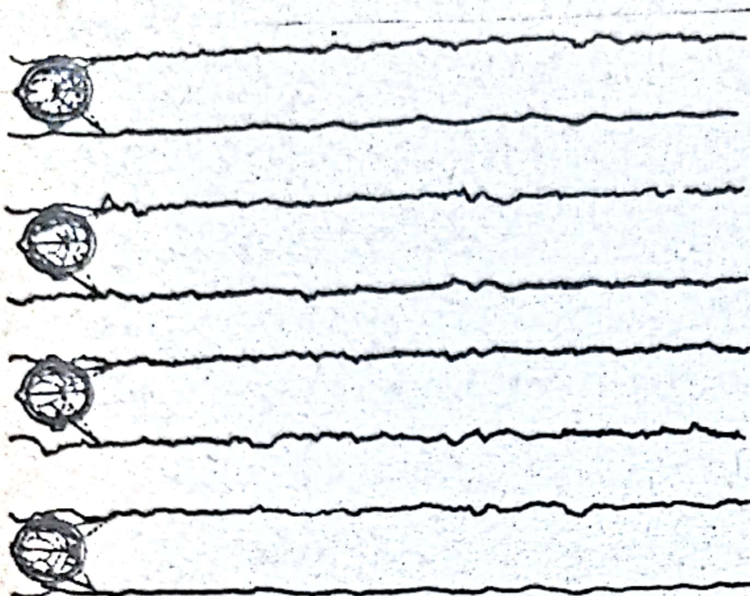


Fig. 183 - EEG în arterioscleroză cerebrală.

derivaţie, poate evidenţia prezenţa unui focar epileptogen, a unui tuberculom, o tumoră cerebrală incipientă sau un focar posttraumatic cu atrofie corticală (fig. 185).

f) Ritmul delta la adult, indică un proces destructiv, o suferinţă neuronală gravă. Delta amplu polimorf se întîlneşte în suferinţele generalizate cum ar fi în hipertensiunea intracraniană, come de diverse etiologii, tumori cerebrale diseminate şi după criza de epilepsie grand-mal (fig. 186).

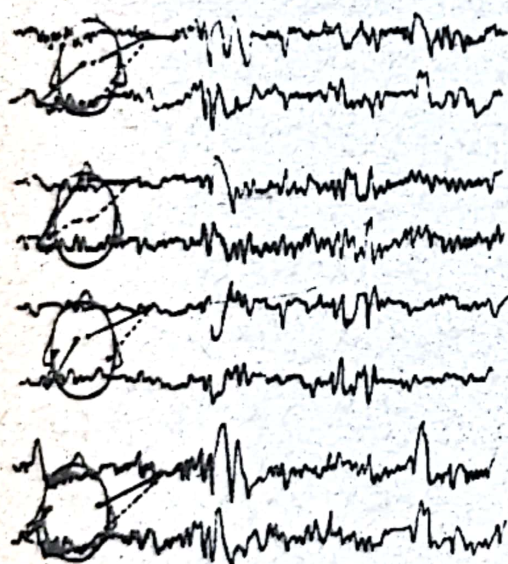


Fig. 184 - EEG post-meningoencefalită.

Apariţia undelor delta focalizate pun probleme de neurochirurgie, pentru că electroencefalograma nu poate stabili natura suferinţei cerebrale, adică delta amplu polimorf focalizat poate apare şi în tumori cerebrale şi în abcese şi în chisturi şi în focare de ramolisment etc.

Descărcările hipersincrone de unde delta evidenţiază suferinţă centrencefalică, procese expansive mezodiencefalice, (fig. 187) sau de trunchi cerebral.

Metode de activare în EEG

Nu întotdeauna traseul EEG evidenţiază suferinţă cerebrală difuză sau focalizată, deşi semnele clinice conduc spre asemenea diagnostic.

Din acest motiv se folosesc diverse metode care activează

eventualele procese patologice şi adue pe electroencefalogramă elemente caracteristice.

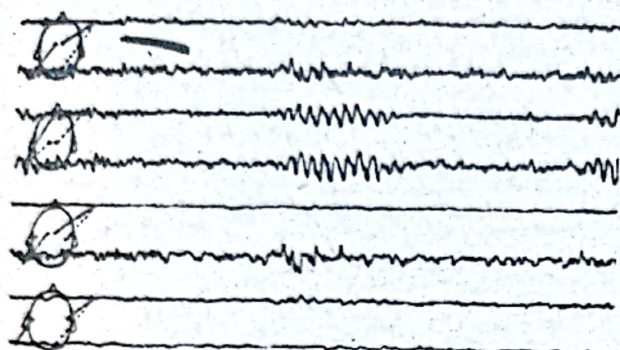


Fig. 185 - EEG în focar posttraumatic frontal bilateral.

Dintre metodele cele mai folosite pentru activare amintim:

A. Activările fizice - cum ar fi stimularea luminoasă intermitentă (S.L.I.), stimularea vestibulară, olfactivă, tactilă, stimularea electrică a neuronilor periferici, etc.

Stimularea luminoasă intermitentă (S.L.I.) este cel mai frecvent folosită - făcînd să acţioneze asupra feţei bolnavului o serie de stimuli luminoşi emişi de un fotostimulator, cu frecvenţa de 6-16 c/s. Bolnavul va sta cu ochii închişi, astfel încît stimularea să se facă pe calea nespecifică a formaţiei reticulate mezencefalice.

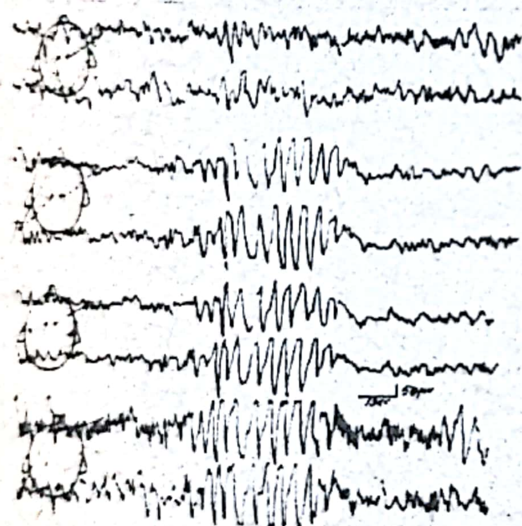


Fig. 186 - Aspect EEG comiţial în tumoră cerebrală.

Insuşirea ritmului de excitaţie apare în mod fiziologic şi este de recomandat a se trece brusc de la frecvenţe mici de stimulare, la frecvenţe mari, pentru ca eventualul focar patologic să-şi crească amplitudinea răspunsului.

Stimularea luminoasă intermitentă este de un real folos aducînd descărcări de unde lente hipersincrone în cazul epilepsiilor, a sechelelor traumatice şi post-meningo-encefalitice.

B. Activările chimice - se fac prin inducerea hipoglicemiei sau prin folosirea hiperpneei provocate.

Curent în serviciile EEG, se foloseşte proba hiperpneei provocate, bolnavul respirînd cu frecvenţa de 20-30 respiraţii pe minut, timp de 3-5 minute.

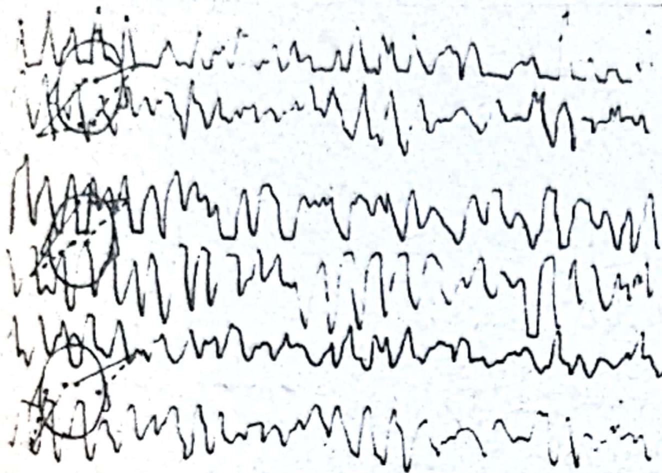


Fig. 187 - Aspect EEG de tumoră localizată diencefalic.

Astfel se pierde CO_2 şi apare starea de alcaloză care modifică schimburile membranare electrolitice (creşte K^+ extracelular se reduce Ca^{++} plasmatic) şi produce o vasoconstricţie arteriolară, deci uşoară ischemie cerebrală. Ştiind că în mod normal CO_2 scade permeabilitatea şi excitabilitatea membranară, prin eliminarea sa în cursul hiperpneei aceste procese se vor îmbunătăţi şi procesele patologice vor descărca activitatea electrică mai amplă.

Se consideră patologic răspunsul prin unde lente hipersincrone sau focalizate încă din primul minut de hiperpnee şi persistenţa acestora mai mult de 1 minut după încetarea hiperventilaţiei.

In epilepsie hiperpneea poate produce criza de petit-mal caracterizată prin apariţia complexelor de vîrf-undă pe EEG şi absenţă clinică; în tumori apar salve de unde delta amplu polimorf, în timp ce în tulburările funcţionale la adult hiperpneea sincronizează aspectul şi creşte amplitudinea ritmului alfa.

Copilul pînă la lo ani răspunde cel mai bine la hiperpnee. La bătrîni nu folosim această metodă pentru eventualele afecţiuni cardio-respiratorii supra-adăugate. In dezechilibrele calcice - în special în hipocalcemie, hiperpneea creşte incidenţa ritmului theta, aduce unde lente sinusoidale generalizate sau complexe vîrf-undă.

C. Activările farmacodinamice - folosesc injectarea i.v. de cardiazol, cofeină, camfor, stricnină, atropină, acetilcolină - după o anumită tehnică, numai cu spitalizarea bolnavului.

D. Activările prin somn provocat cu Nembutal, Evipan sodic, Bytinal ... de asemeni impun nişte condiţii mai deosebite şi se folosesc în serviciile de spital.

Se mai foloseşte compresiunea arterei carotide cu ischemia

encefalului, sau activarea prin amestec gazos sărac în O_2 şi bogat în N_2.

Aportul electroencefalogramei este evident, metoda fiind curent folosită în practica medicală, cu rezultate promiţătoare în precizarea focarelor epileptiforme, a tumorilor cerebrale, a dezechilibrelor metabolice, a leziunilor traumatice, etc.

Este uşor de aplicat dar cere multă conştiinciozitate pentru o înregistrare şi interpretare corectă.

II. ELECTROCORTICOGRAFIA (ECOG)

Electrocorticografia alături de stereoelectroencefalografie (stereotaxia funcţională), este o metodă cu ajutorul căreia putem studia activitatea bioelectrică cerebrală, înregistrată direct pe creier.

Incă din 1940 Schwartz şi Ker, înregistrează biopotenţialele electrice prin plasarea electrozilor direct pe cortex, în timpul intervenţiilor neurochirurgicale.

La ora actuală electrocorticografia se foloseşte curent în serviciile de explorare a activităţii sistemului nervos central, aducînd date suplimentare de diagnostic. Pentru înregistrare se foloseşte tot un electroencefalograf, dar pentru că potenţialele creierului în culegere directă sînt mai mari, etalonarea aparatului corespunde doar la 5 µV/mm.

Traseul obţinut poate fi înregistrat pe hîrtie sau vizualizat, prin plasarea în circuitul aparatului a unui osciloscraf catodic.

Electrozii de culegere sînt constituiţi din fire de argint clorurat, învelite în mici comprese de tifon îmbibate cu ser fiziologic, pentru a face bine contactul cu zona corticală pe care se aplică.

Se pot folosi şi electrozi circulari din grafit care se aplică direct pe scoarţă cerebrală, sau electrozi de profunzime pentru culegerea activităţii bioelectrice de subcortex. Aceştia din urmă sînt formaţi din fire subţiri inoxidabile izolate între ele, îmbrăcate toate la exterior într-o carcasă izolantă.

Neurostimularea corticală se realizează prin altă pereche de electrozi sau chiar prin cei de culegere, în cazul explorării

straturilor mai profunde.

Se recomandă menţinerea stării de veghe a bolnavului în timpul actului operator, motiv din care se foloseşte anestezia locală - pentru a nu fi influenţată activitatea bioelectrică a cortexului.

Electrocorticograma normală

Spre deosebire de electroencefalogramă, unde se înregistrează activitatea electrică de ansamblu a creierului, interpunîndu-se şi rezistenţa electrică a zonelor dintre electrod şi creier, electrocorticograma reproduce mai fidel activitatea bioelectrică a scoarţei în zone foarte restrînse, punctiforme.

De aceea activitatea bioelectrică înregistrată pe electrocorticogramă are o amplitudine de 4-6 ori mai mare decît cea de pe E.E.G.

Folosind electrocorticografia putem explora zone inaccesibile EEG, cum ar fi faţa internă a emisferelor cerebrale, partea inferioară şi internă a lobului temporal, zona orbitală a lobului frontal etc.

Ritmurile înregistrate au următoarele localizări şi caracteristici :

Ritmul alfa (α) cu frecvenţa 8-11 c/s are amplitudinea de 5oo μV. Este cu un aspect regulat şi apare bine reprezentat în regiunile occipitale, parietale şi zonele mijlocii şi posterioare ale convexităţii temporale.

Ritmul beta (β) - cu frecvenţa de 2o-25 c/s are amplitudinea de 1oo-2oo μV şi se înregistrează în regiunile rolandice - mai ales în zona precentrală.

Ariile frontale (6,8,9,44,45,46 Brodmann) se caracterizează prin prezenţa unor ritmuri lente (4-6 c/s) intercalate uneori cu cele rapide. In zona inferioară şi internă a lobului temporal se înregistrează un ritm rapid de 14-16 c/s cu amplitudine mică, intercalat cu ritm lent în bandă delta.

Este bine de cunoscut aspectul acestor înregistrări în diversele zone corticale, pentru a putea diagnostica un focar de suferinţă (fig. 188).

Aspecte patologice în ECOG

Modificările patologice ale traseului electrocorticografic

se evidenţiază prin :

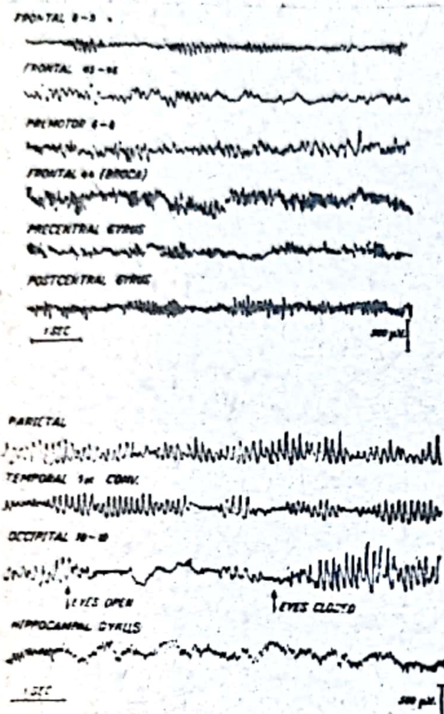


Fig. 188 - Electrocorticograma normală în diverse regiuni

a) lipsa activităţii bioelectrice într-o anumită zonă, specifică unor atrofii cicatriciale sau tumorilor ;

b) apariţia pe ECOG a crizelor electrice spontane sau provocate - caracterizate mai întîi prin descărcări ample şi rapide în zona electrodului explorator, urmate de paroxisme lente de mare amplitudine în bandă delta (fig. 189).

Sînt situaţii în care se folosesc ca şi la EEG anumite substanţe medicamentoase pentru a provoca criza electrică sau clinică - cum ar fi injectarea i.v. de Megimide, Bytinal, cardiazol - sau stimularea electrică a cortexului într-o anumită zonă senzorială (Gastant 1949). Folosind pentru excitare curentul electric de anumită durată, intensitate şi frecvenţă, se obţin în cazul focarelor cu potenţial epileptogen semnele clinice caracteristice stării de rău comiţial,

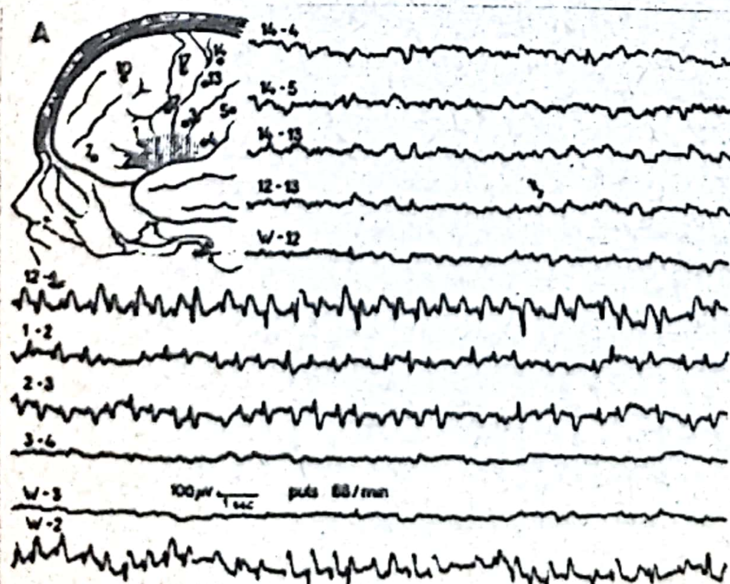


Fig. 189

Focar electrocorticografic (electrod 2)

şi descărcări ample, lente sau cu aspect de vîrf-undă pe traseul electrocorticografic. Focarul epileptogen are un prag crescut al excitabilităţii încît reacţionează brutal la valori mici ale intensităţii excitantului, spre deosebire de zonele vecine normale, (Penfield, Jasper 1937, 1954).

Din cele relatate se vede că electrocorticografia are o mare valoare în stabilirea focarului epileptogen sau al tumorilor ce pot fi extirpate prin intervenţii neurochirurgicale. După excizia focarului iritativ aspectul ECOG revine la normal.

Implantarea electrozilor profunzi sub control radiologic completează explorarea, aducînd date asupra eventualelor procese de suferinţă subcorticală ajutînd neurochirurgului în delimitarea acestora.

III. STEREOELECTROENCEFALOGRAFIA (SEEG)

Este o metodă ce explorează simultan activitatea bioelectrică a unor structuri cerebrale de suprafaţă sau de profunzime, după ce au fost reperate stereotaxic. Incă din 1953 Bancaud şi Delgado au pus bazele acestei metode de explorare, iar astăzi metoda are o mare utilitate.

Pentru efectuarea SEEG este nevoie de respectarea unor timpi de explorare, printre care:

1. Reperarea anatomică a structurilor de explorat - în funcţie de manifestările clinice şi de datele furnizate de alte explorări;

2. Introducerea mai multor electrozi exploratori - prin intermediul unui aparat stereotaxic, după 3-4 zile de la reperarea anatomică, la care s-a folosit o substanţă de contrast şi care dacă nu s-a eliminat, influenţează activitatea bioelectrică a structurii explorate.

Electrozii vor fi cît mai subţiri, netraumatizanţi şi tot prin ei se va face şi neurostimularea. De obicei electrozii au diametrul de 2 mm şi sînt confecţionaţi din argint, aur, platină cu vîrful rotunjit pentru a nu rupe vasele cerebrale.

Folosind mulţi electrozi - putem explora un număr mare de puncte din creier - uneori depăşind 100-200.

Explorarea se poate efectua acut sau cronic, în funcţie

de profunzimea zonei explorate şi de indicaţiile metodei. In experimentul acut se folosesc 1o-15 electrozi de explorare, iar în cel cronic numai 3-5 electrozi. Putînd lăsa electrozii implantaţi 15-2o de zile în zona de explorat, avem posibilitatea să surprindem eventuale modificări ale traseului în somn, sau apariţia crizelor de epilepsie după activarea medicamentoasă. Ca şi în EEG, şi aici se înregistrează aceleaşi ritmuri, cu amplitudine mai crescută sau mai scăzută de la o zonă la alta.

Astfel la nivelul nucleilor striaţi se înregistrează o activitate bioelectrică uniformă, dar mai rapidă în cazul putamenului decît al nucleului palidus.

Rinencefalul are o activitate mai lentă în general, dar amigdala se deosebeşte de hipocamp, ultimul avînd o activitate mai redusă bioelectrică şi avînd un prag de excitabilitate mai crescut.

La nivelul substanţei albe se înregistrează un traseu aproape izoelectric.

Este indicat ca alături de SEEG să se înregistreze şi EEG globală, care va indica eventuala suferinţă a creierului sau normalizarea traseului după excizia zonei bolnave.

Stereoelectroencefalografia se foloseşte numai în serviciile de neurochirurgie, cu scopul de a repera focarele tumorale sau epileptiforme profunde, ce urmează să fie distruse stereotaxic (fig. 190).

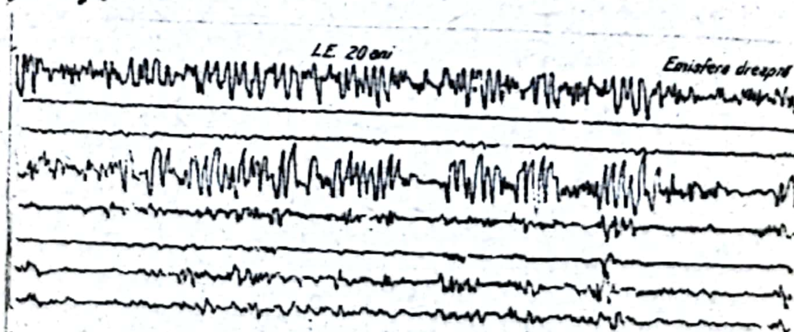


Fig. 190 - Focare epileptogene evidenţiate SEEG

In cazul bolii Parkinson - reperarea nucleului ventral intermediar al talamusului şi excitarea lui după o anumită tehnică, opreşte tremurătura bolnavului.

Nucleii ventrali posteriori din talamus implicaţi în durerile difuze rebele la tratamentul medicamentos, se caracteri-

zează prin culegerea de la nivelul lor a unui ritm de 15-28 c/s de mare amplitudine - care după excitare sau distrugere nu mai mențin durerea și activitatea lor spontană bioelectrică se reduce mult.

Epilepsiile temporale în special rinencefalice beneficiază de diagnosticare cu această metodă, care reperîndu-le focarul, acesta poate fi distrus stereotaxic.

Dar S.E.E.G. uneori poate furniza date eronate prin suprapunerea unor artefacte, ce încurcă interpretarea traseului sau prin răspunsul unor zone vecine celei explorate, cu prag de excitabilitate ridicat, lucru care se cunoaște foarte puțin în neurofiziologie. De aceea se impune interpretarea complexă a SEEG cu a datelor furnizate de celelalte explorări de specialitate.

IV. POTENTIALUL EVOCAT

Potențialul evocat este răspunsul electric cortical la o stimulare periferică senzitivă sau senzorială.

La nivelul scoarței cerebrale se înregistrează un potențial electric localizat pe zona de proiecție a elementului excitant, senzitiv sau senzorial.

Astfel dacă se excită o anumită zonă cutanată, răspunsul electric evocat se va culege la nivelul lobului parietal - unde se găsește zona de proiecție somestezică. Excitînd retina - înregistrăm potențialul evocat la nivelul ariei vizuale situată în scoarța lobului occipital ș.a.m.d.

La nivelul zonei corticale respective, se înregistrează fie un singur răspuns electric numit potențial evocat primar, avînd o latență foarte scurtă, fie că se pot înregistra și la distanță de zona respectivă potențialele evocate secundare, cu latență mult crescută și cu morfologie inconstantă.

Metoda înregistrării potențialelor evocate atît la om cît și la animalul de experiență, a putut elucida în mare măsură întinderea zonelor de proiecție corticală atît a căilor senzitive cît și a celor senzoriale, iar la ora actuală folosește mult pentru studierea funcției cortexului asociativ.

Inregistrările potențialelor evocate vizuale și somestezice atît la om cît și la animale, au arătat asemănări evidente

de morfologie a acestora.

Amplitudinea lor este mai mare la om, iar culegerile directe de pe cortex în cazul intervențiilor neurochirurgicale, au pus în evidență o organizare particulară a zonelor de proiecție și de asociație la om față de animalul de experiență (Cantamin, Hirsch 1965).

Aparatura cu care se poate culege și înregistra potențialul evocat este destul de complicată, iar graficul obținut este suficient de greu de interpretat.

Cel mai des folosit este potențialul evocat vizual care, fiind mult studiat de școala de electroencefalografie din Marsilia, i-a permis lui Gastaut să-i stabilească cîțiva parametri.

Astfel se descriu potențialului vizual mai întîi o deflexiune pozitivă (unda I Gastaut) cu amplitudinea de 1-1,5 µV și durata de 10-15 ms. Latența sa este în medie de 20-25 ms (fig. 191).

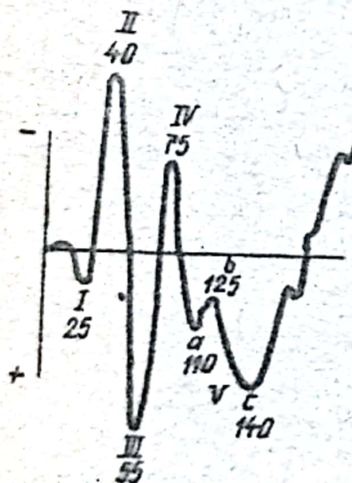


Fig. 191 - Potențial evocat vizual.

Pe traseu urmează o serie de deflexiuni negative și pozitive inconstante cu amplitudini cuprinse între 50 și 150 µV iar latența lor de asemeni variabilă, de 30-130 ms. Aceste potențiale secundare sînt denumite undele II, III, IV și V Gastaut.

Potențialul evocat somestezic, obținut prin plasarea electrozilor de culegere pe aria parietală se folosește destul de frecvent în clinicile de explorări funcționale și prezintă o morfologie mai simplă decît cel vizual. Amplitudinea și durata sa sînt aproximativ aceleași ca la potențialul evocat vizual (fig. 192).

Dacă răspunsul cortexului occipital sau parietal la stimulii senzoriali sau senzitivi specifici, se manifestă printr-un potențial electric localizat, se mai pot întîlni și reacții evocate generalizate ale creierului față de anumiți stimuli.

Astfel este cazul fenomenului de "oprire" sau "blocare "

a ritmului alfa de pe electroencefalogramă, în derivațiile occipitale, ce apare în momentul deschiderii ochilor.

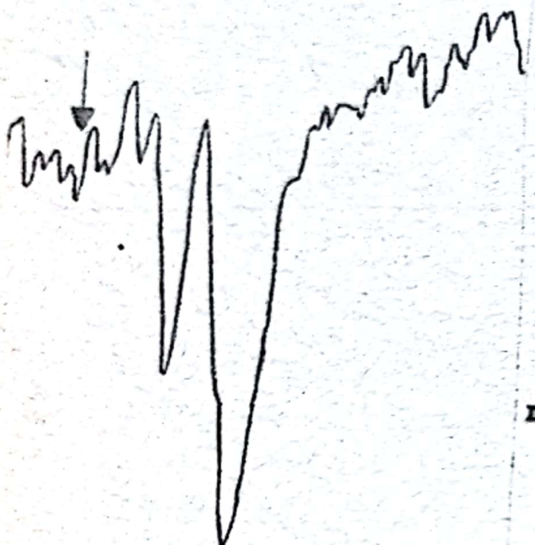


Fig. 192 - Potențial evocat somestezic.

Diminuarea amplitudinii ritmului alfa apare și difuză pe tot traseul EEG, în cazul folosirii excitanților auditivi sau tactili.

Acest fenomen de blocare a ritmului alfa în derivațiile occipitale a traseului EEG, se manifestă la persoanele cu funcționare perfectă a căilor optice și a zonelor de proiecție vizuală. In locul ritmului alfa cu frecvență de 9-12 c/s., apar în deviațiile posterioare ritmuri rapide în bandă beta cu frecvența de 15-30 c/sec. ca în figura nr. 171

De altfel este momentul să amintim că la unele persoane, deschiderea ochilor antrenează prin mișcări ale globilor oculari apariția unor vîrfuri lente, ample, în derivațiile occipitale, fără nici o semnificație patologică (unde lambda), mai ales că devin tot mai frecvente dacă subiectul privește imagini multicolore.

Tot răspuns electric evocat generalizat se mai poate obține folosind stimularea luminoasă intermitentă (S.L.I), care impune mai întîi apariția unor ritmuri electrice de antrenare corticală ca a frecvenței de stimulare (8-11 c/sec), sau apariția unor descărcări paroxistice lente în bandă θ sau Δ cînd frecvența de stimulare crește la 15-20 c/sec.

In afecțiunile căilor optice se obțin asimetrii emisferice privind morfologia răspunsului evocat (fig. 193).

In cazul provocării unui zgomot neașteptat în fața subiectului la care se înregistrează electroencefalograma, traseul EEG ne evidențiază apariția unui potențial evocat pe vertex; de altfel orice stimul poate provoca înregistrarea în zona vertexului a unui potențial evocat nespecific. Acesta are o amplitudine

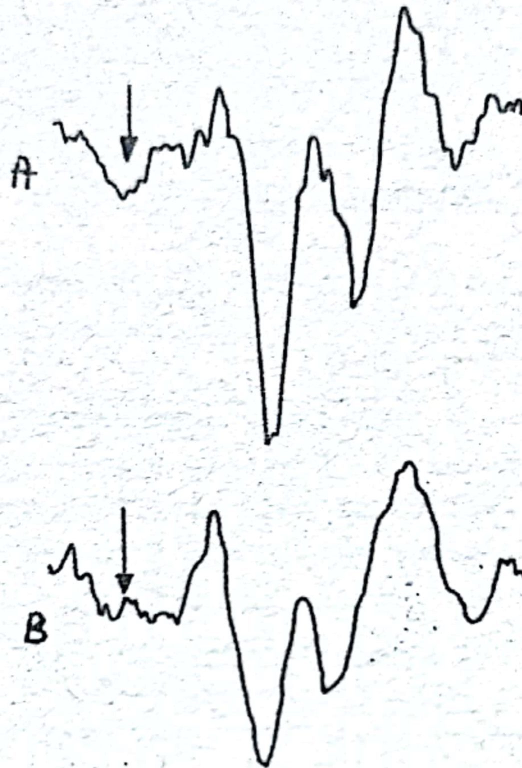


Fig. 193 - Potenţial evocat vizual
A - normal; B = patologic

cuprinsă între 25-2oo µV şi o durată medie de 8o-1oo msec- Potenţialul nespecific dispare pe măsura aplicării repetate a aceluiaşi stimul, dar reapare cînd se foloseşte un excitant nou. Originea potenţialului evocat nespecific pe vertex la om, s-ar găsi în zone profunde, probabil în diencefal.

Inregistrarea potenţialelor evocate, ca reacţii generale a scoarţei faţă de stimuli senzitivi sau senzoriali au putut permite cercetătorilor obţinerea unor date importante în vederea studierii stării de sănătate nervoasă.

Astfel s-a putut observa că la persoanele cu suprasolicitări intelectuale, cu sindroame nevrotice, amplitudinea potenţialelor evocate este mult diminuată şi latenţa acestora prelungită. După repaus şi tratament adecvat, apariţia în limite fiziologice a reacţiilor de „oprire" a ritmului alfa pe EEG, a răspunsului corect la S.L.I. sau stimulare sonoră, a putut diagnostica dispariţia oboselii nervoase.

Dealtfel însăşi activitatea mentală diminuează amplitudinea potenţialului evocat, cu atît mai mult cu cît se suprapune stimulării senzeriale (Donchin 1968).

V. REOENCEFALOGRAFIA (REG)

Reoencefalografia este metoda ce înregistrează impedanţa ţesutului cerebral în funcţie de masa sanguină intra şi extracraniană.

Prin impedanţa unui ţesut - se înţelege opoziţia pe care o opune ţesutul respectiv la trecerea unui curent alternativ.

Impedanţa depinde de mai mulţi factori printre care amintim rezistenţa electrică a ţesutului, capacitatea şi inductanţa sa. In acest sens trebuie amintită deci dependenţa acestei înregistrări de fluxul sistolic, de întoarcerea venoasă şi viteza de deplasare a sîngelui, atît în vasele ţesutului respectiv cît şi în cele ce se interpun în culegere (scalpul pentru înregistrările cerebrale).

Reoencefalograma foloseşte două metode. Una din ele utilizează 2 electrozi care în acelaşi timp aplică curentul alternativ de înaltă frecvenţă (15o KHz) dar şi culeg oscilaţiile, iar altă metodă foloseşte separat 2 electrozi pentru culegerea oscilaţiilor şi 2 electrozi pentru aplicarea curentului alternativ.

Plasînd electrozii în diferite regiuni ale capului, se determină reoencefalograma zonei respective. Astfel se poate determina circulaţia din regiunea anterioară cerebrală prin plasarea electrozilor în două puncte simetrice pe frunte, după cum fluxul arterei vertebrale se determină prin folosirea unui electrod la 2 cm lateral de vertebra C_6, iar a celuilalt în porţiunea posterioară a faringelui.

Există scheme de plasare a electrozilor în diverse puncte pentru a fi explorată circulaţia cerebrală în diverse zone, obţinînd date de mare valoare, dacă sînt coroborate cu examenul clinic şi cu datele altor explorări folosite.

Curba reoencefalografică cuprinde succesiunea unor unde monofazice, asimetrice, corespunzătoare în timp activităţii bioelectrice a inimii, motiv din care se înregistrează totdeauna concomi-

tent cu electrocardiograma.

Graficul înregistrat seamănă mult cu o sfigmogramă.

Pentru analiză şi interpretare, i se descrie un punct de origine, o pantă ascendentă, un unghi de înclinaţie al acestei pante, forma vîrfului şi amplitudinea lui şi faza descendentă pe care se înscrie unda secundară (dicrotă) (fig. 194).



Fig. 194 - Reoencefalograma normală

1-panta ascendentă
2-vîrful undei
3-unda dicrotă
4-panta descendentă
5-amplitudinea undei
6-unghiul anacrot

B- punctul de inserţie
AB- velocitatea sfigmică
BC- timpul de vîrf
AC- timpul sistolă electrică-vîrf
BD- durata totală a undei
$\frac{BC}{BD}$ = celeritatea sfigmică

Se înscrie aşa cum am mai spus şi electrocardiograma pentru a putea repera faţă de unda Q începutul reoencefalogramei.

Originea sau punctul de origine a undei REG se află la aproximativ o,15-o,18 sec. după unda Q şi reprezintă momentul ajungerii undei sanguine la electrodul de culegere. Acest timp este velocitatea sfigmică.

Panta ascendentă formează cu orizontala <u>unghiul anacrot</u>, care va fi cu atît mai mare, cu cît panta ascendentă este mai rapidă şi are o amplitudine mai mare.

Acest unghi anacrot este evident cînd vasele au peretele elastic, în timp ce în sclerozele vasculare unghiul se reduce mult. Inclinaţia pantei ascendente este mai evidentă la persoanele tinere la care aportul arterial postsistolic este mai bun.

Vîrful undei REG este plasat la o anumită amplitudine faţă de punctul de origine, indicînd momentul cînd vasele cerebrale

sînt maximum destinse de către jetul sistolic, realizîndu-se cea mai mare presiune în artere. Forma vîrfului poate fi ascuţită la persoanele tinere şi rotunjită la cele în vîrstă, denotînd adaptare diferită a vaselor cerebrale faţă de afluxul sanguin sistolic (fig. 195). De cele mai multe ori vîrful este unic, dar poate

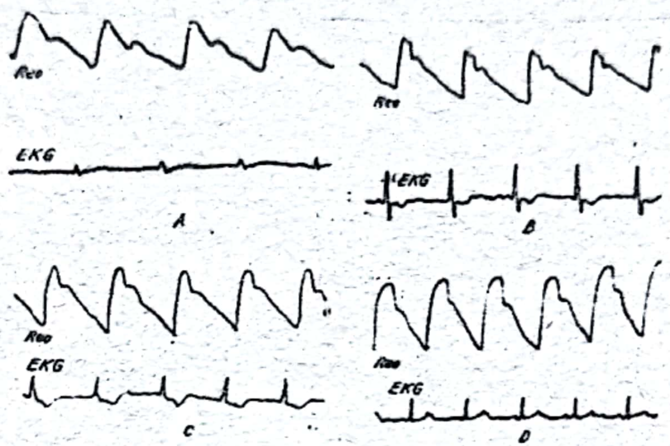


Fig. 195 - Variaţii REG în funcţie de vîrstă
A- la 2o ani; B- 3o ani; C-la 45 ani;
D-la 6o ani.

fi bifid - fără o semnificaţie deosebită.

Panta descendentă a undei REG este lentă, durează mai mult decît cea ascendentă, care este împărţită de unda secundară (dicrotă) într-o porţiune predicrotă şi alta postdicrotă. Prima porţiune indică începutul întoarcerii venoase, iar a doua porţiune indică reducerea mare a volumului sanguin cerebral la sfîrşitul diastolei. Accidentul dicrotic, asemănător celui de pe sfigmograma obişnuită poate fi unic sau policrot. Este bine reprezentat pe REG la persoanele ce prezintă o bună elasticitate a vaselor cerebrale şi abia se înregistrează în arterioscleroză generalizată (fig. 196).

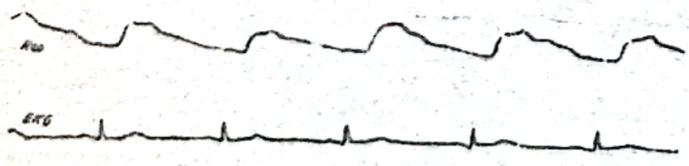


Fig. 196

R.E.G. în arterioscleroza cerebrală.

Amplitudinea undei REG se măsoară în Ohmi şi este variabilă în funcţie de debitul sistolic, de rezistenţa periferică, de tonusul vaselor cerebrale, de presiunea intracraniană, de frecven-

ța cardiacă și de viscozitatea sîngelui.

Durata undei REG este cît a unei revoluții cardiace, deci depinde de frecvența cardiacă. Velocitatea sfigmică, adică timpul dintre punctul de origine și unda Q (începutul sistolei electrice) este de 0,15 sec.

Se consideră patologice valorile scăzute sub 0,12 sec. (0,11 sec.-0,06 sec.)

Durata pantei ascendente este de 0,08-0,16 sec., denotînd puterea de distensie a vaselor cerebrale și deci tonusul vascular.

Atît panta ascendentă cît și amplitudinea undei REG denotă vîrsta arterelor. De la începutul sistolei electrice (Q) și pînă la vîrful undei REG există o perioadă de timp egală cu 0,25 sec. care în arterioscleroză de asemenea se alungește.

Celeritatea sfigmică reprezintă raportul dintre durata pantei ascendente ("timpul de vîrf") și durata întregii unde REG, avînd o valoare de 10-15 % la tineri și de 20-22 % la persoanele mai în vîrstă.

Aspectul și durata undelor reoencefalografice se modifică în anumite condiții cum ar fi în proba Valsalva (expir forțat cu glota închisă), cînd prin reducerea debitului sistolic și împiedicarea întoarcerii venoase, durata globală a REG scade, ca și în cazul hiperpneei cînd eliminarea CO_2 produce vasoconstricție cerebrală.

Din contra, panta ascendentă are o durată prelungită și unda în totalitate este mai amplă, în cazul inhalării CO_2 10 % (3-5 minute) - prin vasodilatația cerebrală care se instalează.

Dintre substanțele medicamentoase amintim acetilcolina, nitritul de amil, histamina care producînd vasodilatația cerebrală, cresc amplitudinea REG și fac să apară unda dicrotă mai evidentă; aminofilina reduce durata globală și amplitudinea REG.

Toți factorii care modifică vascularizația cerebrală în sensul comprimărilor trunchiurilor arteriale prin osteofite sau procese tumorale expansive - reduc panta ascendentă și fac să dispară unda dicrotă (fig. 197).

Trombozele trunchiurilor mari arteriale produc de asemeni aplatizări ale undei REG, reducerea unghiului de pantă, creșterea duratei sale de partea procesului compresiv sau trombotic.

Reoencefalografia este o metodă ușor de folosit, bine su-

portată de bolnavi, ușor de interpretat, constituind un mijloc

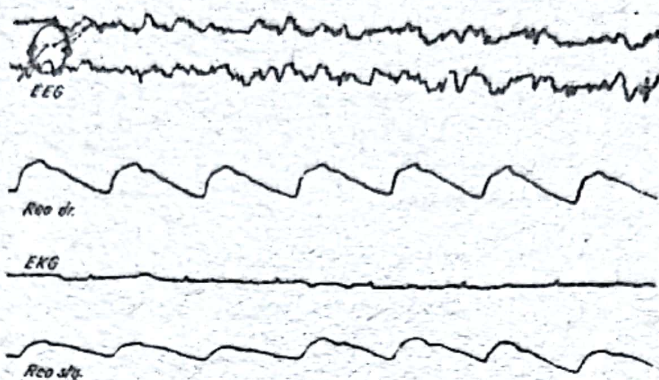


Fig. 197 - REG. în tumoră emisfer sting

eficace în aprecierea vascularizației creierului în traumatisme cranio-cerebrale, în tumori ale țesutului cerebral, tromboze, hipertensiunea arterială sau în scleroza cerebrală.

VI. ULTRASONOENCEFALOGRAFIA

Ultrasonoencefalografia (USEG) este cunoscută și sub denumirea de ecoencefalografie sau sonoencefalografie (SEG) și se bazează pe proprietatea ultrasunetelor de a traversa medii diferite și de a fi reflectate de planul ce separă mediile cu densități diferite.

Scala cu care este prevăzut aparatul, ne indică distanța ce separă locul de emisiune al ultrasunetelor de peretele ce le reflectă, încît metoda ne indică ușor localizarea anumitor structuri normale și patologice din cutia craniană.

Este o metodă ușor de folosit, nu cere din partea bolnavului, decît să fie liniștit în timpul examenului.

Bolnavul este plasat pe un scaun în poziție șezîndă, aplicîndu-i-se transducerul pe pielea capului prin intermediul unei paste conductoare, în zona de deasupra pavilionului urechii.

Pentru explorarea conținutului cutiei craniene se folosesc ultrasunete de 1-2 megacicli/sec. emise de niște cristale piezoelectrice în impulsuri periodice, pentru a nu se suprapune ultrasunetul emis cu cel reflectat. Astfel se folosește un emi-

ţător de înaltă frecvenţă, un amplificator şi un osciloscop pentru vizualizarea graficului, iar ecranul fluorescent este prevăzut cu o scală gradată, pentru a putea aprecia distanţa de la planul ce reflectă ultrasunetul.

Transducerul este plasat în mod convenţional, mai întîi în partea dreaptă a cutiei craniene, înregistrînd transmisia de la dreapta spre stînga şi apoi se schimbă deasupra pavilionului urechii, pe scalp de partea stîngă, pentru transmisia de la stînga spre dreapta.

Traseul ultrasonoencefalografic normal, prezintă trei deflexiuni verticale numite şi ecouri sau semnale (fig. 198).

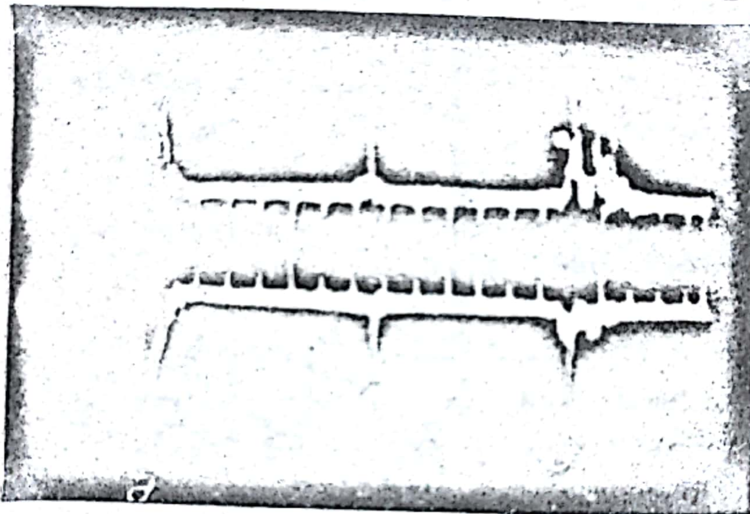


Fig. 198 - USEG normală

A - Transmiterea de la dreapta spre stînga
B - Transmiterea de la stînga spre dreapta

a- semnal de intrare
b- semnal de ieşire
c- semnal complex median

- <u>semnalul de intrare</u> (a) - ce reprezintă trecerea ultrasunetului prin învelişurile craniului de diverse densităţi;
- <u>semnalul de ieşire</u> (b) - care reprezintă planul de separare scalp-aer, situat la aproximativ 15 cm de semnalul de intrare ;
- <u>semnalul complexului median</u> - de cea mai mare importanţă în USEG care trebuie să se suprapună perfect, în transmisiile de la dreapta la stînga, cu cele din sens invers. El reprezintă pereţii ventriculului III

Semnalele amintite se înregistrează sub formă de spot

luminos unic sau compus din cîteva deflexiuni apropiate între ele, dînd de multe ori semnalului median aspectul literei M.

Se mai pot înscrie şi cîteva deflexiuni suplimentare, date de apariţia ecourilor la trecerea ultrasunetului prin formaţiuni nervoase cu densităţi diferite cum ar fi nucleul lenticular, talamusul, fasciculul mamilotalamic sau lichidul cefalorahidian din vecinătate (fig. 199).

Acestea au uneori aspect pulsatil şi se înregistrează în special la copii.

In cele două conduceri amintite poziţia semnalului median faţă de semnalul de intrare şi de ieşire trebuie să fie aceeaşi.



Fig. 199

U.S.E.G. cu semnale suplimentare normale.

Aspecte USEG în patologia cerebrală

Atît în hematoame, ca urmare a traumatismelor cranio-cerebrale, în tumorile cerebrale, în afecţiuni vasculare cît şi în colecţiile purulente sau parazitare ale creierului, USEG ne poate da indicaţii preţioase, traduse prin deplasarea ecoului median de la linia de zero central spre dreapta sau spre stînga. Milimetrii de deplasare ai ecoului central, denotă graniţele procesului tumoral, ale colecţiei septice, ale hematomului, etc.

Ultrasonografia nu poate lămuri localizarea procesului patologic, în zona extradurală, subdurală sau parenchimatoasă, în toate aceste cazuri dînd acelaşi aspect, de deplasare al ecoului median (fig. 200).

Cele mai mari deplasări ale ecoului median se întîlnesc în cazul tumorilor temporale şi se diagnostichează foarte precoce, datorită poziţiei de amplasare a transducerului.

În cazul chisturilor parazitare USEG evidenţiază de asemeni deplasări ale ecoului median, iar în hidrocefalie, o dedublare a ecoului median.

Există şi o altă metodă mai complicată, numită tomo ultra-

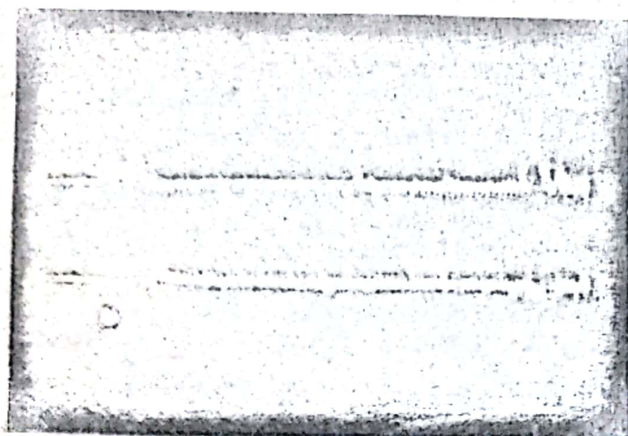
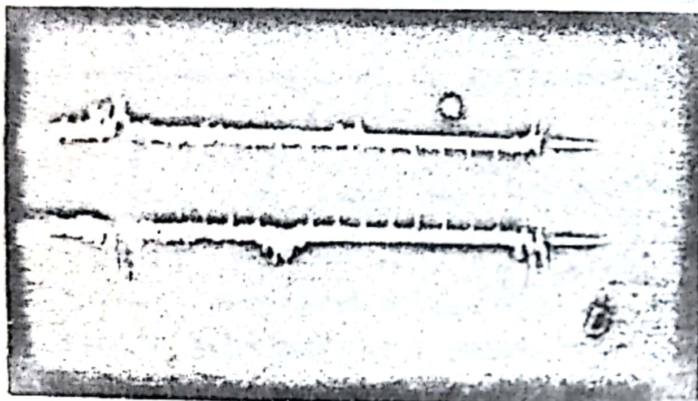
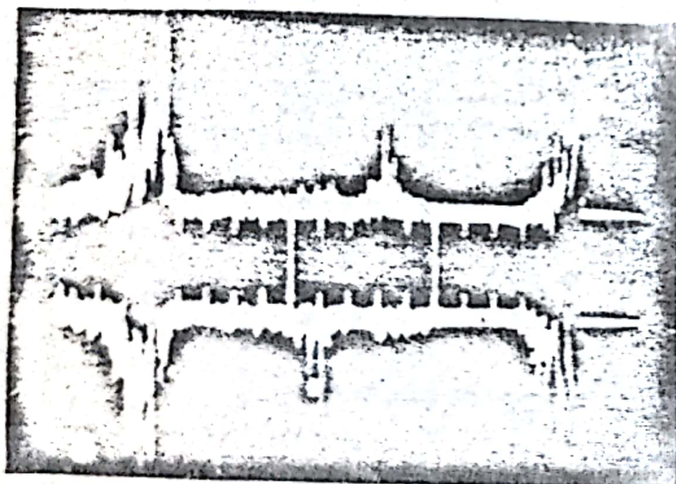


Fig. 200
Deplasarea complexului median spre stînga

A - hematom extradural temporal drept;



B- hematom subdural frontal drept;



C- tumoră temporală dreaptă.

sonografia care deplasează transducerul pe scalp, în lungul unor coordonate trasate pe hărţi speciale; în acest fel se explorează tot creierul. Cele mai variate date, ni le dă şi în această metodă tot poziţia spotului median, ţinînd cont că în fiecare punct de plasare al transducerului, se întîlnesc tot alte structuri de densităţi diferite. Metoda este mai completă pentru că poate aprecia mai fidel localizarea tumorilor profunde, conturul acestora, dar

interpretarea se pretează la erori mai mari.

După îndepărtarea chirurgicală a procesului compresiv endocranian, ultrasonografia ne arată o revenire la normal a poziţiei spetului median, constituind o bună metodă de verificare a eficienţei actului operator sau de diagnosticare a unei recidive (fig. 201).

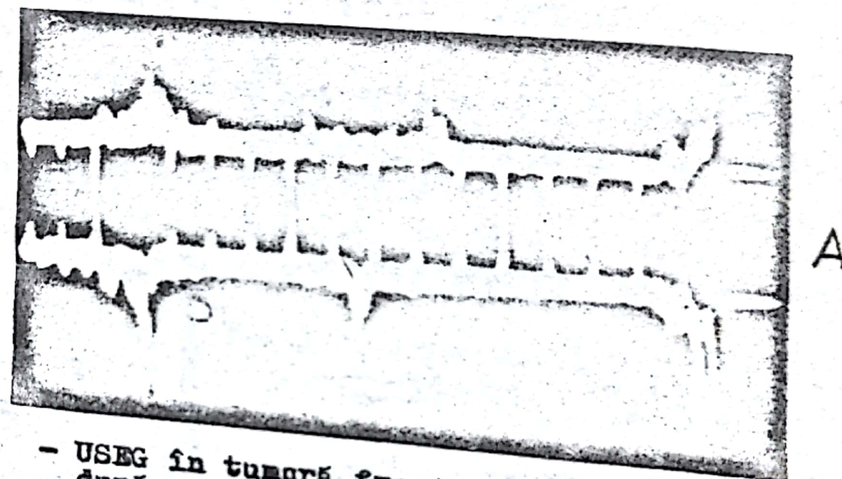
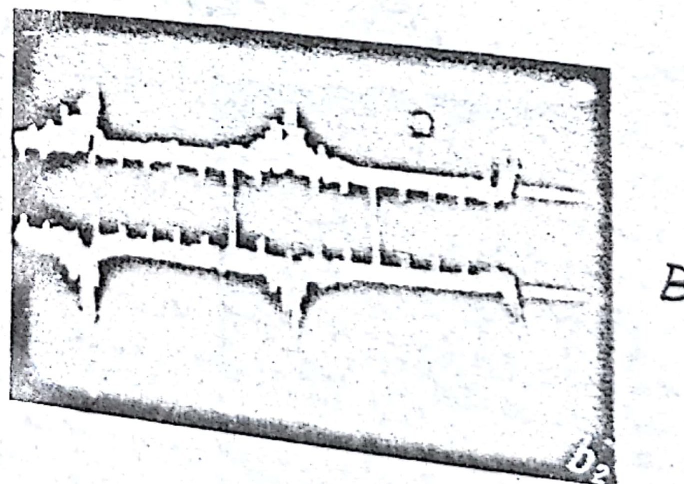


Fig. 201 - USEG în tumoră frontală dreaptă (A) şi după extirpare (B).



VII. TERMOGRAFIA

Termografia este metoda de diagnosticare a unor procese patologice folosind înregistrarea radiaţiilor infraroşii emise de diverse regiuni cerebrale.

Lungimea de undă a radiaţiilor infraroşii este de aproximativ 10 μ. Se foloseşte o oglindă ce culege aceste radiaţii şi le proiectează pe un termistor, care transformă energia calorică în semnal electric. Un sistem de amplificare şi conectare, traduce semnalul electric în impuls luminos, care va impresiona un film fotografic şi va da conturul termogramei.

Regiunile mai calde ale creierului apar pe termogramă mai intens luminate. Metoda poate decela variaţii de temperatură de 0,1-0,2°C de la o zonă la alta.

Afecţiunile cerebrale care produc reducerea fluxului sanguin în regiunea respectivă şi deci scăderea temperaturii locale, vor apare pe termogramă mai puţin luminate. Este cazul accidentelor vasculare cerebrale, trombozelor de arteră carotidiană, hematoamelor subdurale sau parenchimatoase, care apar pe "temograma calorică" sau termogramă, sub forma unor contururi întunecate (fig. 202).



Fig. 202
Termograma în meningiom frontal drept.

In cazul unor tumori cerebrale bine vascularizate cum sînt glioblastoamele, datorită irigaţiei crescute de la nivelul lor, temperatura creşte şi termograma ne evidenţiază o zonă mai luminoasă decît zonele învecinate.

Termografia evidenţiază, cu alte cuvinte, aspectele irigarii sanguine a zonelor subcutanate explorate, dînd pînă la un punct indicaţii şi asupra deficienţelor metabolice locale.

Este o metodă limitată şi nu aduce date suficient de concludente, mai greu suportată de bolnav, pentru că se impune raderea părului de pe craniu.

VIII. FOLOSIREA IZOTOPILOR RADIOACTIVI IN EXPLORAREA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Izotopii radioactivi se folosesc curent în zilele noastre, pentru aprecierea unor tulburări de hidrodinamică a lichidului cefalo-rahidian, de depistare a tumorilor sau a afecţiunilor vasculare cerebrale.

Scintigrama înscrisă după fixarea elementului radioactiv la nivelul anumitor zone, ne dă date precise asupra delimitării procesului patologic, al localizării lui, al tulburărilor metabolice locale,. S-a folosit mai de mult RISA (radioalbumina serică umană marcată cu ^{131}Iod) - în doze de 5-7 micro ci/kg - avînd dezavantajul unei mari iradieri a organismului, pentru că izotopul are un timp prelungit de înjumătăţire fizică.

In general se folosesc radioizotopi care să aibă o trecere prin creier suficientă determinărilor scintigrafice şi care nu se stochează în anumite zone.

Sînt de preferat radioizotopii emiţători de radiaţii γ, pentru că cele α şi β nu traversează planuri mai groase de 1-2 cm şi nu se pot folosi în explorarea creierului şi măduvei spinării, acoperite de planuri musculare şi osoase. Emiţătorii γ dau o bună imagine scintigrafică datorită unui număr mare de dezintegrări şi produc o iradiere redusă faţă de ceilalţi emiţători.

Ca emiţători de radiaţii γ se foloseşte I^{131}, ^{51}Cr., ^{42}K. ^{76}AS, ^{203}Hg.etc.

Pentru explorarea debitului circulator cerebral se folosesc gazele inerte marcate, ca ^{133}Xe, ^{85}Kr. In intervenţiile neurochirurgicale se foloseşte ^{32}P, ^{42}K, care emit numai β.

Cel mai folosit emiţător la ora actuală este techneţul = ^{99m}Tc, radioizotop cu viaţă scurtă, care se administrează fie per oral, fie intravenos; scintigrama se realizează la 1-3 ore după administrarea radioizotopului.

In stare normală bariera hematoencefalică nu permite pătrunderea ionului techneţiu.

Pentru scintigrama cerebrală se foloseşte o doză cuprinsă între 5 şi 10 mCi, realizîndu-se o iradiere a organismului de

100 de ori mai mică decît în cazul folosirii ^{131}I.

^{99m}Tc fixîndu-se mult în pielea capului și în mușchii, scintigrama cerebrală nu dă o imagine prea clară. Are afinitate mare pentru tumori, în special pentru meningioame și glioblastoame și mai puțin pentru chisturile parazitare.

Accidentele cerebrale vasculare de tip ictus cerebral, se pot evidenția pe scintigrama cu ^{99m}Tc arătîndu-le sediul și întinderea.

Se mai folosesc și diuretice mercuriale marcate cum ar fi Neohydrin marcat cu ^{203}Hg, care are o afinitate crescută în special pentru celulele tumorale puțin vascularizate ca astrocitoamele sau metastazele, folosit și în radiohistografia acestora. Se elimină rapid din organism și este mai puțin toxic decît ^{99m}Tc.

Scintigrama se realizează măcar în două poziții ale capului, adică anteroposterior și lateral de partea unde se semnalează clinic procesul patologic. Bolnavul stă culcat în decubit dorsal, ventral sau lateral, după zona pe care dorim s-o explorăm.

Procesele neoformatoare situate în regiunea bazală, centroencefalică sau în loja posterioară, sînt mai greu de evidențiat pe scintigramă.

După natura anatomopatologică a tumorii, cea mai expresivă imagine scintigrafică o dau meningioamele, apoi glioblastoamele (fig. 203). In tumorile hipofizare diagnosticul de certi-

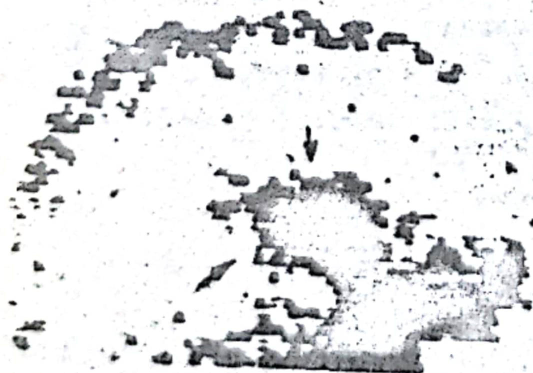


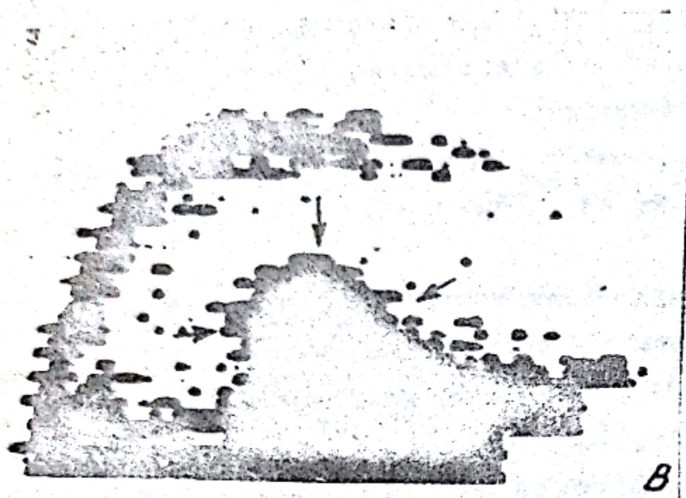
Fig. 203 A și B

Scintigrama cu ^{99m}Tc glioblastom

A- meningiom paracentral

tudine este sub 50 %. Zonele tumorale apar pe scintigramă sub forma unor zone cu radioactivitate mult mai mare decît a regiunilor vecine - deși de multe ori se suprapun imagini tumorale

oseoase, care pot fi excluse printr-o radiografie simplă a craniului.



Meningiom
B- temporal drept

Afecțiunile vasculare cerebrale - cum ar fi hemoragiile sau spasmele cerebrale cu apariția zonelor de ischemie, sînt bine detectate scintigrafic și în timp imaginea se reduce dacă este vorba de un proces tranzitoriu. Arteriografia cerebrală cu substanțe de contrast, completează scintigrafia în diagnosticarea tuturor afecțiunilor cerebrale, putîndu-se localiza procesul patologic în proporție de peste 90 %.

In comparație cu meningiomul, glioblastoamele prezintă pe scintigramă un contur mai neregulat, iar metastazele au un diametru mediu mai mic decît meningioamele.

In leziunile cerebrale netumorale, cum ar fi cazul hematomului subdural sau epidural - scintigrama are aspect de semilună lipită la zona de mare activitate a pielii capului (fig. 204).

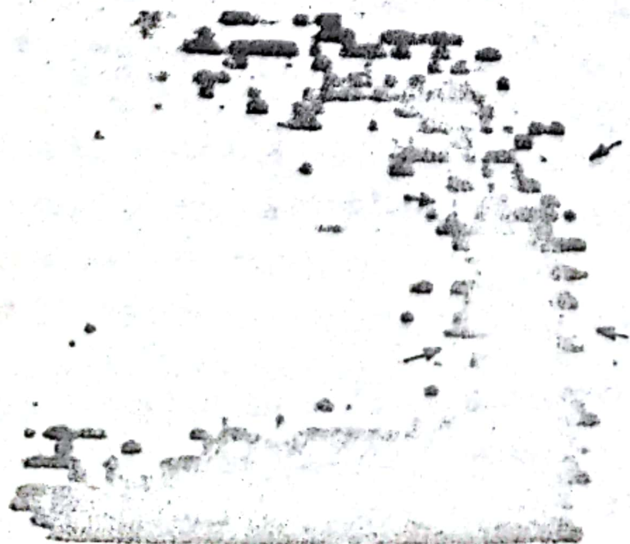


Fig. 204

Hematom subdural temporal stîng

Contuzia cerebrală are aspect scintigrafic ca şi hematomul care dispare după 1-2 luni, în timp ce trombozele vasculare se traduc pe scintigramă prin acumulare de substanţă pe traiectul vasului afectat .

In afecţiunile cerebrale difuze - ca cele din encefalite, scleroză multiplă, anevrisme mici - scintigrafia nu-şi poate aduce un aport evident.

Pentru detectarea precoce a tumorilor măduvei spinării se introduc intrarahidian 100 µCi RISA diluată cu 2 ml lichid cefalorahidian. Scintigrama este foarte concludentă atît în blocajul total medular prin tumoră primară cît şi în cazul metastazelor.

Scintigrafia obişnuită este progresiv înlocuită cu metoda scintifotografică, net superioară celei dintîi. Această metodă înregistrează activitatea radioactivă a creierului în cel puţin 6 poziţii, dînd indicaţii serioase asupra sediului şi întinderii procesului patologic cerebral, bineînţeles în funcţie de capacitatea ţesutului afectat de a fixa radionucleidul folosit.

Cele mai bune imagini în metoda scintifotografică le dau tumorile emisferelor cerebrale, iar cele de fosă posterioară dau tot un contur şters ca şi în metoda scintigrafică obişnuită.

Meningioamele şi aici sînt cel mai bine ilustrate (fig. 205) iar cele de fosă posterioară apar mai puţin evidente.



Fig. 205 - Scintifotograma unui meningiom temporal stg.

Din cele relatate se observă că alături de celelalte metode de investigare a sistemului nervos central, folosirea izotopilor radioactivi aduce preţioase date de confirmare sau de infirmare a unui diagnostic, schimbînd optica în conduita terapeutică.

Folosirea la ora actuală a atît de multor izotopi radioactivi şi în explorarea sistemului nervos central, arată că încă nu s-a găsit o substanţă care să întrunească toate condiţiile impuse de explorare.